Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Thorax-, Herz- und Gefäß-Chirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

Untersuchung einiger Hämostaseparameter und Spurenelemente während extrakorporaler Zirkulation unter besonderer Berücksichtigung hämodilutionsbedingter Veränderungen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JÜRGEN FISCHER
aus Ulm/Donau

1987

UNIV.
LIBRARY

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0065

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Thorax-, Herz- und Gefäß-Chirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

Untersuchung einiger Hämostaseparameter und Spurenelemente während extrakorporaler Zirkulation unter besonderer Berücksichtigung hämodilutionsbedingter Veränderungen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JÜRGEN FISCHER
aus Ulm/Donau

1987

Dekan:	Prof. Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Heller
2. Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Ch. Huth

---

gedruckt 1987 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Sobald man aufhört, eigentlich Wissenschaft zu suchen, oder sich einbildet, sie brauche nicht aus der Tiefe des Geistes heraus geschaffen werden, sondern könne durch Sammeln extensiv aneinandergereiht werden, so ist alles unwiederbringlich und auf ewig verloren.

W. v. Humboldt

Herrn Prof. Dr. W. Heller möchte ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit recht herzlich danken.

Ferner gilt mein Dank allen Mitarbeitern der Chirurgischen Universitätsklink - besonders den Mitarbeitern des Labors von Prof. Heller - , mit denen ich während meiner Studie zu tun hatte.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A)	EINLEITUNG	1
B)	ALLGEMEINTEIL	5
1.	Faktor X	5
1.1.	Hämostase	5
1.1.1.	Die vaskuläre Hämostase	6
1.1.2.	Die zelluläre Hämostase	6
1.1.3.	Die plasmatische Hämostase	8
1.1.3.1.	Das intrinsische Gerinnungssystem	8
1.1.3.2.	Das extrinsische Gerinnungssystem	9
1.1.3.3.	Prothrombinaktivierung und Fibrinbildung	9
1.2.	Faktor X	10
2.	Antithrombin III (AT III)	11
2.1.	Das inhibitorische System	11
2.2.	Biochemie des Antithrombin III	11
2.3.	Physiologie des Antithrombin III	12
2.4.	Heparin	13
3.	Plasminogen	15
3.1.	Das fibrinolytische System	15
3.2.	Biochemie des Plasminogens	15
3.3.	Aktivierung von Plasminogen	16
3.4.	Plasminwirkung	17
3.5.	Aprotinin	17
3.5.1.	Biochemie des Aprotinin	18
3.5.2.	Pharmakokinetik des Aprotinin	18
3.5.3.	Pharmakologie des Aprotinin	19
3.6.	Tranexamsäure	20
4.	Alpha-2-Antiplasmin	21
4.1.	Biochemie des Alpha-2-Antiplasmin	21
5.	Zink	22
5.1.	Zinkverteilung im Menschen	22
5.2.	Regulation des Plasmazinkspiegels	23
5.3.	Metabolische Bedeutung des Zinks	23
6.	Kupfer	24
6.1.	Kupferverteilung im Menschen	24

6.2. Regulation des Plasmakupferspiegels 24
6.3. Metabolische Bedeutung des Kupfers 25
7. Magnesium 26
7.1. Magnesiumverteilung im Menschen 26
7.2. Regulation des Plasmamagnesiumspiegels 26
7.3. Metabolische Bedeutung des Magnesiums 26
8. Calcium 27
8.1. Calciumverteilung im Menschen 27
8.2. Regulation des Plasmacalciumspiegels 27
8.3. Metabolische Bedeutung des Calciums 28

C) PATIENTEN, MATERIALIEN UND METHODEN 29
1. Patienten 29
1.1. Patientenkollektiv I 29
1.2. Patientenkollektiv II 29
2. Materialien 32
3. Klinische Methoden 34
3.1. Narkose 34
3.2. Operationstechnik 35
3.3. Nachbehandlung 38
3.4. Gewinnung der Plasmen 38
4. Labormethoden 39
4.1. Faktor X 40
4.2. Antithrombin 41
4.3. Plasminogen 43
4.4. Antiplasmin 46
4.5. Zweiwertige Spurenelemente 47
5. Statistische Methoden 47
5.1. Mittelwertsbildung und Berechnung der Standardabweichung 47
5.2. Multivariate Varianzanalyse und simultane Einzeltests mit Intervallverfahren für Patientenkollektiv I 48
5.3. Vorzeichentest 49
5.4. MultivariateVarianzanalyseundsimultane EinzeltestsmitIntervallverfahren für Patientenkollektiv I und II 49

5.5. Profilanalyse 50
5.6. MultivariateVarianzanalyseundsimultane EinzeltestsmitIntervallverfahren für Patientenkollektiv I 50
5.7. MultivariateVarianzanalyseundsimultane EinzeltestsmitIntervallverfahren für Patientenkollektiv II 51

D) ERGEBNISSE 52
1. Faktor X 52
2. Antithrombin 55
3. Plasminogen 59
4. Antiplasmin 63
5. Zink 67
6. Kupfer 70
7. Magnesium 74
8. Calcium 78

E) DISKUSSION 81
1. Faktor X 81
1.1. Patientenkollektiv I 81
1.2. Patientenkollektiv II 82
2. Antithrombin 83
2.1. Patientenkollektiv I 83
2.2. Patientenkollektiv II 84
3. Plasminogen 85
3.1. Patientenkollektiv I 85
3.2. Patientenkollektiv II 86
4. Antiplasmin 86
4.1. Patientenkollektiv I 86
4.2. Patientenkollektiv II 87
5. Zink 88
5.1. Patientenkollektiv I 88
5.2. Patientenkollektiv II 91
6. Kupfer 92
6.1. Patientenkollektiv I 92
6.2. Patientenkollektiv II 93

UNIV. LIBRARY

7. Magnesium 94
7.1. Patientenkollektiv I 94
7.2. Patientenkollektiv II 95
8. Calcium 96
8.1. Patientenkollektiv I 96

F) ZUSAMMENFASSUNG 98

G) LITERATURVERZEICHNIS 101

Abkürzungen

AP	: Antiplasmin
AT III	: Antithrombin III
BANZ	: Blutabnahmezeitpunkt
DIC	: Disseminierte intravasale Gerinnung
EKZ	: Extrakorporale Zirkulation
ER	: Endoplasmatisches Retikulum
F	: Faktor
H.	: Hämodilution
HLM	: Herz-Lungen-Maschine
HMW	: High molecular weight
IEP	: Isoelektrischer Punkt
KG	: Körpergewicht
KHK	: Koronare Herzkrankheit
KIE	: Kallikrein-Inaktivator-Einheit
PIVKA	: Protein induced by vitamin K absence
PL	: Plasmin
PLG	: Plasminogen
pNa	: Para-Nitroanilin
SES	: Supraventrikuläre Extrasystole
SK	: Streptokinase
VES	: Ventrikuläre Extrasystole

A) EINLEITUNG

Die ischämische Herzkrankheit nimmt in der Mortalitätsstatistik in Westeuropa den ersten Platz ein. Auch in der Morbiditätsstatistik dominiert sie. Hieran wird die sozialmedizinische Dimension der KHK deutlich. Deshalb sollte der Kliniker seine Aufgabe nicht nur in der Reparatur dieser Schäden sehen, sondern er sollte sich auch der Prävention widmen. Nur die ganzheitliche Betrachtung des Kranken und seines Umfeldes kann diesem gerecht werden (s.a. McKeown; 160A). ROSE hält es für möglich, die Inzidenz der KHK in Westeuropa in den nächsten 10-20 Jahren durch präventive Maßnahmen um ein Viertel zu senken (198).

Zur Therapie der KHK stehen konservative und invasive Schemata zur Verfügung. Beim invasiven Vorgehen nimmt die Bedeutung der perkutanen transluminalen Coronar-Angioplastie (PTCA) ständig zu. Trotzdem veranschlagt MESSMER für die Zukunft einen Bedarf an 400 coronaren Bypass-Operationen pro Jahr und pro Million Einwohner in der BRD (164).

Die Fortschritte der modernen Cardiochirurgie wurden erst durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine möglich. DENNIS setzte die HLM 1951 erstmals klinisch ein, jedoch erfolglos. GIBBON unternahm im gleichen Jahr ebenfalls einen erfolglosen Versuch, war dann aber 1953 erfolgreich.

Während der EKZ kommt es zu eingreifenden pathophysiologischen Veränderungen, die man als kompensierten Schock bezeichnen kann (138). Es kommt zu Veränderungen in verschiedenen Organen. So kann man ein EEG ableiten, das für eine cerebrale Ischämie charakteristisch ist, wenn der arterielle Druck während der EKZ 50 mm Hg unterschreitet. Besonders anfällig sind Patienten mit generalisierter arterieller Verschlußkrankheit, bei denen die cerebralen Gefäße mit betroffen sind. Neurologische Komplikationen sollen bei

17% der Patienten auftreten (138). Die Resistance der Lungen nimmt während der EKZ zu, die Compliance ab. Die glomeruläre Filtrationsrate der Nieren nimmt ab. Die korpuskulären Elemente des Blutes werden geschädigt.

Während der EKZ dient die Hämodilution zur Verbesserung der Rheologie und damit der Microzirkulation, gleichzeitig wird der Bedarf an Transfusionsblut verringert. Der Einfluß der Hämodilution auf die Autoregulationskreise des Elektrolythaushaltes ist wesentlich größer als auf das Hämostasesystem, wo alle Komponenten gleichmäßig dilutiert werden und die Funktion des Systems vorrangig von der Balance der Komponenten abhängt.

Als Globalteste der Hämostaseologie werden die Bestimmung der Thrombinzeit, der PTT des Quick-Wertes, der Reptilasezeit, des Fibrinogens, der Fibrinmonomere und der Fibrinspaltprodukte eingesetzt. Eine Verbrauchskoagulopathie ist durch einen Anstieg der PTT, der Thrombinzeit, der Reptilasezeit, der Fibrinmonomere und den Abfall des Quick-Wertes, der Thrombozytenzahl, des Fibrinogen, der F V, VIII, XIII und des AT III gekennzeichnet. Bei der Hyperfibrinolyse kommt es zum Anstieg der PTT, der Thrombinzeit, der Reptilasezeit, der Fibrinspaltprodukte und zum Abfall des Quick-Wertes, der Euglobulinlysezeit, des Fibrinogens, des Plasminogens und des Antiplasmins (159).

Die Hämostaseologie während der EKZ ist durch folgende Veränderungen gekennzeichnet (159):
Freisetzung thromboplastischer Substanzen (besonders Lunge und Pleura sind reich an prokoagulatorischer Substanz und Aktivatoren der Fibrinolyse), Kininen, lysosomaler Enzyme, einen Thrombozytenabfall, die Verminderung des Prothrombinkomplexes, erniedrigte Fibrinogen-, Plasminogen-, AT III-Spiegel, Erhöhung der Fibrinogen-Fibrinspaltprodukte, Heparinisierung und die Einschränkung der Clearancefunktion des RES. Dennoch wird die extrakorporale Zirkulation heute gut

toleriert. Assistierte Zirkulationen können 10-14 Tage mit Membranoxygenatoren durchgeführt werden (190). Im Falle notwendiger Polytransfusionen, eines manifesten Kreislaufschocks oder einer Sepsis wird die Imbalance zwischen Gerinnungs-, Fibrinolyse- und inhibitorischem System so groß, daß ein deletärer Verlauf oft nicht vermieden werden kann. Bei 5-25% der Operierten kommt es zu stärkeren Blutungen (über 5 ml/kg KG und Stunde). Oft ist es schwierig, zwischen einer Hämostasestörung und einer ungenügenden chirurgischen Blutstillung als Ursache zu differenzieren. Ein erweitertes Wissen über die Pathohämostaseologie der extrakorporalen Zirkulation und deren Therapie ist deshalb wünschenswert.
Jedoch sollte man sich bei allen hämostaseologischen Untersuchungen ins Gedächtnis zurück rufen, daß In-Vitro-Untersuchungen oft nur Teilaspekte der Gerinnung beleuchten und als Approximation der In-Vivo-Vorgänge betrachtet werden müssen. Mit zunehmender Störung der Microzirkulation können lokal Veränderungen ablaufen, die sich unseren Meßmethoden entziehen.

Die Elektrolytphysiologie wird durch folgende Veränderungen gestört: Cortisol- und Vasopressinanstieg, Hypoxie, Hypothermie, Hämolyse, Hämodilution, Hyperaldosteronismus, Störung der renalen Clearance. Über diese pathophysiologischen Veränderungen ist heute einiges bekannt. Unklarheiten bestehen über deren subklinischen und klinischen Bedeutung und deren Therapiepflichtigkeit, besonders auch im Hinblick auf Veränderungen des Elektrolythaushaltes bei Patienten mit KHK.

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Verhalten verschiedener Parameter (Faktor X-Aktivierbarkeit, Antithrombin-Aktivität, Plasminogenaktivierbarkeit, Antiplasminaktivität, Plasmazink-, -kupfer-, -magnesium-, -calciumplasmaspiegel) in zwei vergleichbaren Patientenkollektiven während und nach einer aortocoronaren Bypass-Operation ver-

glichen. Die beiden Patientengruppen erhielten ein unterschiedliches Aprotininregime. Aprotinin ist ein polyvalenter Proteinaseninhibitor, der die extra- und intrazelluläre Ödembildung, die Freisetzung von Schockmediatoren, die Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems und die Thrombozytenaggregation hemmt und damit die Rheologie verbessern soll. Gewisse Indikationsbereiche des Aprotinins sind jedoch umstritten, wie auch die Höhe der Dosierung. Aprotinin soll während der EKZ auch die Cardioperfusion verbessern, was für Patienten mit KHK von besonderem Interesse ist (172, 233A).

Die Studie beschäftigt sich mit folgenden Fragestellungen:

- -Gibt es Unterschiede zwischen den arteriellen und venösen Meßwerten der Parameter während EKZ an zwei bestimmten Meßzeitpunkten bei Kollektiv I?
- -Wie verändert sich die Größe der Parameter vor, während und nach der EKZ? Sind diese Veränderungen unter Einrechnung der hämodilutionsbedingten Veränderungen statistisch auffällig?
- -Ist zwischen den beiden Kollektiven ein unterschiedliches Verhalten der Parameter zu verzeichnen? Kann eine zeitliche Koinzidenz mit der unterschiedlichen Aprotiningabe festgestellt werden?

B) ALLGEMEINTEIL

1. Faktor X

1.1. Hämostase

Die Blutstillung stellt einen sehr komplexen Vorgang dar, der dazu dient, den Organismus vor Blutverlusten und damit vor konsekutiver Kreislaufinsuffizienz zu schützen.
Dabei kann man beim höheren Säugetier drei verschiedene Teilsysteme der Hämostase unterscheiden (2):

1. die reaktive Kontraktion der Gefäße am Verletzungsort, die zum Beispiel bei Angiopathien gestört ist,
2. die Bildung des weißen Appositionsthrombus durch Thrombozyten am geschädigten Gefäßendothel und
3. die plasmatische Gerinnung.

Alle drei Komponenten beeinflussen sich gegenseitig im Sinne einer positiven Rückkopplung. Nur ihre Interaktion gewährleistet eine suffiziente Hämostase.
Schon die griechischen Naturphilosophen beschrieben die Blutgerinnung. Hippokrates berichtete im 4. Jahrhundert v. Chr. über die Blutgerinnung bei Opfertieren. Erst im 17. Jahrhundert setzte WILLIS (1659) die Geschichte der Blutgerinnung fort, als er Serum von Fibringerinnseln abtrennen konnte. MALPIGHI (1666) beobachtete die fadenartige Struktur von Gerinnseln. Auf die Bedeutung der nicht-zellulären Blutelemente und des Gefäßendothels wies HEWSON (1771) hin. BUCHANAN (1845) und SCHMIDT (1861) entdeckten das Thrombin und DENIS (1859) konnte Fibrinogen gewinnen. Nachdem ARTHUS und PAGES (1890) die Bedeutung von Calcium für die Blutgerinnung erkannt hatten, konnte MORAWITZ (1904) die klassische Gerinnungstheorie entwickeln (26).
Unsere heutigen Kenntnisse über die plasmatische Hämostase wurden überwiegend am Rindermodell und an Defektkoagulopathien des Menschen gewonnen.

1.1.1. Die vaskuläre Hämostase

Nach einer Gefäß- oder Endothelläsion kommt es zur "primären Hämostase" durch eine reflektorische Gefäßkontraktion, welche durch Thromboxan A_2 und vasoaktive Amine (Serotonin, Adrenalin) verstärkt wird. Diese Mediatoren werden aus der geschädigten Gefäßwand und alterierten Thrombozyten freigesetzt. Durch den Gefäßspasmus kommt es zum Abfall des intravasalen Druckes und zur rheologischen Störung in dem betroffenen Gefäß, wobei es zum Verlust des Plasmamantels kommmt, der den Strom der korpuskulären Blutbestandteile umgibt. Hierdurch wird die Interaktion zwischen der Gefäßläsion und den Thrombozyten möglich, was zur Aktivierung der zellulären Blutstillung und der plasmatischen Blutgerinnung führt. Bei profuser Blutung kommt es zur Erhöhung des extravaskulären Druckes durch Gewebseinblutung und Hämatombildung (159).
Als Beispiele primär vaskulärer Hämostasestörungen sind folgende Krankheitsbilder anzusprechen:

- Hereditäre Teleangiektasie (M. Rendu-Osler)
- Familiäre Purpura simplex
- Kollagenosen
- Bindegewebsdefekte (Senile Purpura, Skorbut (Vit. C-Mangel), Corticoidpurpura, Diabetes mellitus)
- Autoimmunvaskuläre Purpura (Schönlein-Hennoch, Gardner-Diamond-Syndrom, medikamentös)
- Postinfektiöse Vaskulitiden
- Microangiopathien mit DIC oder Thrombozytopenie

Als diagnostische Routineverfahren zur Erfassung gemischt vaskulärer/thrombozytärer Hämostasestörungen dient der Rumpel-Leede-Test und die Blutungszeit nach Duke oder Ivy.

1.1.2. Die zelluläre Hämostase

Am Ort der Verletzung kommt es zu Adhäsions- und Aggregationsvorgängen der Thrombozyten. Dabei sind folgende Faktoren wesentlich:

-Freilegung von subendothelialen Bindegewebsstrukturen mit Umkehrung des elektrischen Potentials an der Intima
-Abstandsverminderung zwischen freigelegtem Subendothel und Thrombozyten durch Sludge und Prästase
-Freisetzung von thrombozytenaggregationsfördernden Mediatoren (ThromboxanA_2,ADP,Thrombin, plättchenaggregierender Faktor, von-Willebrand-Faktor)

Gleichzeitig verändern die Thrombozyten ihre Gestalt, bilden Pseudopodien aus (visköse Metamorphose) und modifizieren ihre Membran. Dies fördert die Plättchenaggregation (126). Sobald die Thrombozyten mit Hilfe elektrostatischer Anziehungskräfte mit der Endothelläsion in Kontakt treten, setzen sie aus ihren Granula ADP, Thromboxan, Serotonin, Katecholamine, Plättchenfaktor 4 und Plättchenfaktor 3 frei (Release Reaction). Diese Vorgänge verstärken die Plättchenaggregation im Sinne eines positiven Feedback und führen zur Bildung des weißen Appositionsthrombus, der zur primären Blutstillung führt (159).

Als thrombozytäre Blutungsstörungen sind folgende Erkrankungen aufzuführen:

Thrombozytopenien durch
"Verkürzte Lebenszeit" (Immunologisch, Medikamente)
Gesteigerten Verbrauch (DIC, Microangiopathien)
Bildungsstörungen (Medikamente, Vitaminmangel, generalisierte osteomyeloische Erkrankungen, hereditär)
Verteilungsstörungen (Pooling; Splenomegalie)
Thrombozytopathien (Medikamente, idiopathische Thrombasthenie Glanzmann, Bernard-Soulier-Syndrom)

Als klinische diagnostische Laboruntersuchungen stehen zur Verfügung: Die Bestimmung der Thrombozytenzahl, der Thrombozytenaggregation, der Thrombozytenadhäsion, der Megakaryozytenmorphologie und -zahl, der Freisetzungsreaktion der Thrombozyten und der Thrombozytenüberlebenszeit.

Simultan zu den thrombozytären Veränderungen kommt es zur Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssytems, was die "primäre" in die "sekundäre Blutstillung" überführt.

1.1.3. Die plasmatische Hämostase

Etwa 20 Proteine greifen in den plasmatischen Gerinnungsprozeß ein. Hierbei kommt es zur kaskadenartigen Aktivierung von Enzymen und Cofaktoren. Die Gerinnungskaskade kann als eine begrenzte Proteolyse verstanden werden, bei der im Blutplasma zirkulierenden Zymogene in aktive Serinproteasen (Faktoren IIa, VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, Kallikrein) umgewandelt werden (126).
Die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, IX, X, XI, XII werden in der Leber gebildet, wobei die Synthese der Faktoren II, VII, IX, X Vitamin K-abhängig ist. Bei Vitamin-K-Mangel kommt es zur Bildung gerinnungsinaktiver Faktoren (PIVKA), die durch die fehlende Carboxylierung von Glutaminsäure keine Calciumionen binden können und sich dadurch nicht an Phospholipide anlagern können (126,159).
Nach dem Aktivierungsprozeß und den an der Vorphase der plasmatischen Gerinnung beteiligten Gerinnungsfaktoren kann man das endogene und das exogene Gerinnungssystem unterscheiden. Beide Systeme haben eine gemeinsame Endstrecke: Die Aktivierung von Faktor X mit Bildung des Prothrombinaktivatorkomplexes.
Beide Teilsysteme können sich gegenseitig aktivieren, und auch Faktor Xa wirkt im Sinne eines positiven Feedback (17,126,159).

1.1.3.1. Das Intrinsische Gerinnungssystem

Den initialen Schritt des endogenen Gerinnungsablaufs stellt die Kontaktaktivierung des Faktor XII (Hagemann-Faktor) dar. Dabei wird der inaktive Faktor XII an negativ geladene Oberflächen wie z.B. geschädigtes Gefäßendothel, Basalmembranen, Kollagen und Plättchenlipide gebunden. Dabei ändert Faktor XII seine Tertiärstruktur, wodurch seine proteolytische Aktivierung zum Faktor XII-a-alpha erst möglich wird. Faktor XII-a-alpha aktiviert nun drei Systeme (81,126,159):

-die intrinsische Kaskade über Faktor XI (mit pos. Feedback) und Faktor VII (extrinsischer Weg)
-das fibrinolytische System über die Proteolyse von Plasminogen zu Plasmin
-das Kinin-System, wobei Kallikrein wiederum Faktor XII im Sinne eines positiven Feedback aktiviert

Die Aktivierung von Faktor XI ist nur unter Vermittlung von HMW-Kininogen möglich. Faktor XI a proteolysiert Faktor IX zu Faktor IX a, welcher in Anwesenheit von Calciumionen und Phospholipiden die Umwandlung von inaktiven Faktor X zu proteolytisch aktiven Faktor X a katalysiert. Bei dieser Proteolyse wirkt Faktor VIII als reaktionsbeschleunigender Cofaktor (Faktor 200000), der als phospholipidgebundener Rezeptor für Faktor IX a fungiert (54,126).

1.1.3.2. Das extrinsische Gerinnungssystem

Der exogene Aktivierungsweg wird über die Freisetzung von Gewebsthromboplastin (Faktor III), einem Lipophosphoproteid, aus verletzten Endothel- und Gewebszellen initiiert. Gewebsthromboplastin bildet mit Faktor VII und Calciumionen einen Komplex. In diesem Komplex liegt Faktor VII aktiviert vor und kann Faktor X zu Faktor Xa proteolysieren.
Faktor VII kann auch über die Faktoren II a, X a, XI a, XII a und Kallikrein aktiviert werden. Seinerseits kann Faktor VII a Faktor IX und somit das endogene System aktivieren (17,18,126).
In einem negativen Rückkopplungsprozeß können die Faktoren alpha-X-a und beta-X-a den zweikettigen Faktor alpha-VII-a zum dreikettigen Faktor beta-VII-a inaktivieren (18).

1.1.3.3. Prothrombinaktivierung und Fibrinbildung

Sowohl die endogene als auch die exogene Gerinnungsaktivation führen zur Bildung von aktivem Faktor X a. Dieser

bildet zusammen mit Calciumionen, Phospolipiden und dem Cofaktor V den Prothrombinaktivatorkomplex, welcher Prothrombin zu Thrombin umwandelt (39,126,159).
Thrombin spaltet vom Fibrinogenmolekül zwei Peptide ab: Fibrinopeptid A und B. Das gebildete Fibrinmonomer lagert sich End-zu-End und Seit-zu-Seit in einem nicht-enzymatischen Prozeß an weitere Fibrinmonomere an. Es bildet sich auf diese Weise ein noch lösliches (nicht-kovalent gebundenes) Fibrinnetz aus. Dieses wird durch aktiven Faktor XIII a stabilisiert, indem Isopeptidbindungen zwischen Epsilonaminogruppen des Lysins und gamma-Carboxamingruppen des Glutamins hergestellt werden. Faktor XIII wird durch Thrombin und Faktor X a aktiviert (12,17,159).
Die Fibrinbildung findet auf der Thrombozytenoberfläche nach deren Metamorphose statt (17).

1.2. Faktor X

Der Gerinnungsfaktor X ist ein trypsinähnliches Enzym mit einem Peptidgehalt von 86% und einem Molekulargewicht von 59000 (18,56,151). Der Stuart-Prower-Faktor wird in den Hepatozyten Vitamin-K-abhängig synthetisiert, wobei Vitamin K für die Carboxylierung von Glutamin (Position 38) nötig ist. Über die Gamma-Carboxy-Glutaminsäure kann Faktor X Calciumionen binden, was für die Bildung des Prothrombinaktivators von Bedeutung ist (Bindung an Phospholipide). Wie die anderen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren spaltet Faktor X nur Peptidbindungen zwischen der Carboxylgruppe von Arginin (17,126).
Die biologische Halbwertszeit von Faktor X beträgt 24-60 Stunden (138,151,159). Der Blutplasmaspiegel wird mit 0,5-1,0 mg/dl angegeben (18,56,151,159). Als physiologischer Bereich der Aktivität der Blutthrombokinase werden 70-130% angesehen (138), wobei eine Aktivität von 10-20% als hämostatische Mindestkonzentration zur Vermeidung einer hämorrhagischen Diathese gilt (138,159).
Faktor X nimmt innerhalb der Gerinnungskaskade eine Schlüs-

selstellung ein, da sowohl der extrinsische als auch der intrinsische Weg in die Aktivierung des Faktor X münden. Folgende Hydrolysen werden durch Faktor X a katalysiert (17,126,159):

- -Aktivierung von Prothrombin
- -Aktivierung von Faktor VII (zu alpha-VII-a)
- -Inaktivierung von Faktor VII (zu beta-VII-a)
- -Autokatalyse (zu beta-X-a; gerinnungsaktiv)
- -Aktivierung von Faktor XIII

Als wesentlicher biologischer Inhibitor von Faktor X wirkt Antithrombin III.

2. Antithrombin III (AT III)

2.1. Das inhibitorische Sytem

Das menschliche Plasma enthält eine Vielzahl von Proteinen, die die Aktivität der an der Blutgerinnung und Fibrinolyse beteiligten Proteasen hemmen und damit ein Überschießen der Gerinnung und Fibrinolyse verhindern (17,18,159,238). Die wichtigsten, gut charakterisierten Serinproteaseninhibitoren sind Antithrombin III, alpha-2-Antiplasmin, alpha-2-Makroglobulin, alpha-1-Antitrypsin, C1-Inaktivator und Protein C. Sie haben einen Anteil von 10% an den Plasmaproteinen (12,126, 237).

2.2. Biochemie des Antithrombin III

Antithrombin III wird in der Leber synthetisiert. Es ist ein einkettiges Glycoproteid mit einem Kohlehydratanteil von 15%, das bei der Elektrophorese in der Inter-alpha-Globulinfraktion wandert. Sein Molekulargewicht beträgt 65000 Dalton. Es besteht aus 425 Aminosäureresten. AT III verteilt sich im menschlichen Körper zu ca. 50 % intravasal , wobei 20 % davon nicht zirkulieren, und zu 50 % extravaskulär (61). Die Blutplasmakonzentration wird mit 22-39

mg/dl angegeben (1,18,56,99,102,159,196,238). Die physiologische Plasmaaktivität liegt zwischen 85 und 115 %. Eine thromboembolische Gefährdung besteht bei Plasmaaktivitäten unter 80-70 % (18,99,140,141,151,159), deshalb sollte AT III bei einer Plasmaaktivität von unter 70 % substituiert werden (214). Die biologische Halbwertszeit von AT III beträgt 2,5 Tage (159).

2.3. Physiologie des Antithrombin III

Antithrombin III ist ein polyvalenter Inhibitor von Serinproteasen. Es hemmt die Faktoren II a, VII a, IX a, X a, XI a, XII a sowie Plasmin, Kallikrein (30,245), Trypsin, Akrosin und C 1 des Komplements (1,47,79,99,116,222,227). Seine größte gerinnungsphysiologische Bedeutung liegt in der Hemmung von Thrombin und besonders des Stuart-Prower-Faktors (79,140,159,222). Die Hemmwirkung von AT III auf die Gerinnung ist auf der Ebene des Faktor X 1000 mal effektiver als auf der Ebene des Thrombin (24). Die Proteasen werden durch die irreversible Bildung von äquimolaren Komplexen mit AT III inaktiviert. Dabei reagiert das aktive Zentrum der Serinprotease mit dem aktiven Zentrum von AT III unter Ausbildung einer kovalenten Bindung (17). Durch die reversible Bindung von Heparin an AT III wird diese Inaktivierungreaktion beschleunigt (1,116,119,140,200,210, 222). Heparin führt hierbei zur Änderung der Tertiärstruktur des AT III-Moleküls, was das progressiv (langsam) wirkende AT III in einen Sofortinhibitor überführt (18,47,116, 200,210,222,238). Nach Bildung des inaktiven Serinprotease-AT-III-Komplexes wird das Heparin wieder freigesetzt (1,99,199). Der gebildete Komplex wird über das RES eliminiert, wobei Leber und Lungen eine große phagozytotische Clearance aufweisen.

Bei der Therapie mit Heparin kommt es zum Abfall des AT III-Spiegels und damit zu nachlassender Hemmwirkung des Heparins auf die Gerinnung, da AT III-Heparin-Komplexe rascher aus dem Blut eliminiert werden (47,117,156,199).

Dies führt dazu, daß die Heparinapplikation bei niedrigen AT III-Spiegeln das Thromboserisiko erhöht, statt antikoagulatorisch zu wirken (214).
Ein AT III-Mangel tritt bei folgenden Zuständen auf (1,18, 102,159,214,219):

-kongenitaler, autosomal-dominanter AT-III-Mangel (140, 152)
-Leberszirrhose und akutem Leberversagen (139)
-nephrotischem Syndrom (122)
-disseminierter intravasaler Gerinnung (51,139,210) (Schock, Sepsis, Malignome, akute Leukämie)
-tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie (117,141)
-Heparintherapie
-größeren Operationen
-Östrogenbehandlung (31)
-Hämofiltration und Hämodialyse
-extrakorporaler Zirkulation

2.4. Heparin

MCLEAN isolierte 1916 eine Substanz, die die Blutgerinnung hemmt. Da dieser Stoff erstmalig in der Leber nachgewiesen wurde, gab ihm HOWELL 1918 den Namen Heparin. JORPES konnte 1935 die chemische Struktur weitgehend aufklären und BEST wendete Heparin im gleichen Jahr erstmals klinisch an. 1942 wurden die Heparinpräparate erstmals international standardisiert. MARBERT-WINTERSTEIN entdeckte 1951 die beta-Heparine.
Heparin ist ein stark sulfatiertes Mukopolysaccharid (17), das in zahlreichen Geweben vorkommt und höchste Konzentrationen in Leber, Lungen und Dünndarmmukosa aufweist. Dabei entspricht der Heparingehalt der Gewebe weitgehend dem Gehalt in den Mastzellen (24). Der physiologische Heparinplasmaspiegel beträgt 0,15 µg/ml (17,24).
Heparin ist ein heterogenes Gemisch von Mukopolysacchariden mit unterschiedlichen Kettenlängen und Molekulargewichten. Die Molekulargewichte liegen zwischen 2500 und 33000 Dal-

ton, wobei Heparine mit einem Molekulargewicht von 13000 bis 15000 höchste antikoagulatorische Aktivität aufweisen (118,159). Die Polysaccharidbausteine Glucosamin, Glucuronsäure und Iduronsäure, die mit Schwefelsäure verestert sind, bedingen den stark anionischen Charakter der Heparine, der die Basis für deren gerinnungshemmende Eigenschaften darstellt. Die anionischen Gruppen reagieren mit Kationen wie z.B. Calcium und mit basischen Gruppen der Serinproteasen, wodurch diese in ihrer Aktivität gehemmt werden (24). Heparine beschleunigen die gerinnungshemmende Komplexbildung des Antithrombin III im Sinne einer Katalyse (24,138,199,227,262,263). Dabei lagert sich Heparin an die Lysinseitenketten des AT III an. Die Hemmwirkung von AT III auf F Xa wird um den Faktor 400 und auf Thrombin um den Faktor 190 durch Heparin amplifiziert (121). Da Heparine hauptsächlich über AT III antikoagulatorisch wirken, besteht eine Heparinrefraktärität bei niedrigen AT III-Spiegeln, wohingegen eine verstärkte Heparinwirkung bei niedrigen Fibrinogenkonzentrationen zu beobachten ist (24, 138).

Als Antagonisten von Heparin wirken Protamin, Polybren, Aprotinin (49,74) und Toluidinblau auf Grund ihrer stark basischen Eigenschaften.

Unter der Heparintherapie kommt es zur transienten Thrombozytopenie durch eine Plättchenaggregation (138,159).

Heparin hat auch einen Einfluß auf den Fettstoffwechsel. Es aktiviert die Lipoproteinlipase (24), die Triglyceride aus Chylomicronen und VLDL hydrolysiert (24) und damit lipämisches Plasma "klärt" (Klärfaktor).

Der Heparinkatabolismus vollzieht sich über Vermittlung der Heparinase in Leber und Niere (48,138). Die Halbwertszeit beträgt 1,5-5 Stunden (24,159) im menschlichen Blut. Der Verteilungsraum des Heparins beträgt 3 Liter. Bei hohen Heparingaben wird die Nierenschwelle überschritten und Heparin erscheint als aktives Uroheparin im Urin.

3. Plasminogen

3.1. Das fibrinolytische System

Das fibrinolytische Enzymsystem ist der Antagonist des Hämostasesystems. Beide zusammen haben das Ziel der Aufrechterhaltung der Fluidität des Gefäßinhaltes und der Gefäßintegrität. Eine Störung eines der beiden Systeme oder deren inhibitorischer Systeme führt zur Imbalance des dynamischen Fließgleichgewichtes zwischen hämostatischen und fibrinolytischen Reaktionen, mit konsekutiver Thrombose oder Hyperfibrinolyse.
Die bei den physiologischen Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierungsvorgängen gebildeten zirkulierenden Produkte (Thromboplastin, Fibrinmonomere, Fibrinspaltprodukte, Thrombin-AT III-, Plasmin-Antiplasmin-Komplexe) werden im RES vor allem der Leber und der Lunge entfernt. Diese phagozytotische Clearance ist im Schock und unter Hypothermie stark vermindert (159).

3.2. Biochemie des Plasminogen

Plasmin ist das Schlüsselenzym der Fibrinolyse. Sein Zymogen ist das Plasminogen, das eine ähnliche Stellung in der Fibrinolyse einnimmt wie das Prothrombin in der Gerinnung. Es ist ein beta-Globulin mit einem Molekulargewicht von 91000, das aus 790 Aminosäureresten besteht und einen Kohlehydratanteil von 2% aufweist (17,42,159,194). Die physiologische Plasmakonzentration beträgt 6-25 mg/dl (17,42,56,159,194). Plasminogen wird in den Hepatozyten synthetisiert (120,159,186) und hat eine biologische Halbwertszeit von 2,3 Tagen (Glu-PLG) bzw. 0,8 Tagen (Lys-PLG) (43,159).
Glu-Plasminogen kann durch Plasmin zu Lys-Plasminogen proteolysiert werden (42,159), welches eine höhere Affinität zu Fibrin aufweist (159). Dadurch wird die Lokalisierung der Fibrinolyse an Fibrin verstärkt. Dagegen kann Glu-

Plasminogen durch Aktivatoren leichter zu Plasmin umgewandelt werden.

Die Aktivierung von Plasminogen wird durch die Spaltung der Arg 560-Val 561-Bindung des Plasminogenmoleküls initiiert. Das gebildete Plasmin besteht aus einer schweren (A) und einer leichten Kette (B), die über zwei Disulfidbrücken verknüpft sind (17,82,194). Das aktive Zentrum sitzt in der B-Kette, während sich die Lysin-Bindungsstellen auf der A-Kette befinden (18).

Die sogenannten Lysin-Bindungstellen des Plasminogens und des Plasmins vermitteln die Wechselwirkung mit Fibrin (185, 257) und Alpha-2-Antiplasmin (255). Wenn sich im Rahmen der Gerinnung Fibrin bildet, so wird Plasminogen über seine Lysin-Bindungsstellen angelagert und kann durch seine Aktivatoren in Plasmin umgewandelt werden und lokal fibrinolysieren (33,157). Dieses Plasmin kann durch Antiplasmine nur langsam inaktiviert werden (256), da seine Lysin-Bindungsstellen an Fibrin gebunden sind und diese damit keine Interaktion mit Antiplasminen vermitteln können. Dahingegen kann freies oder von Fibrin freigesetztes Plasmin schnell und irreversibel gehemmt werden (25).

3.3. Aktivierung von Plasminogen

Die Plasminogenaktivation ist der Gerinnungsaktivierung sehr ähnlich. Zu den endogenen intravasalen Aktivatoren gehören Kallikrein, der Hagemann-Faktor (97,204) und F XI (41,119,120). Die enge Verknüpfung von Fibrinolyse und Gerinnung wird hieran deutlich.

Die endogenen extravasalen Aktivatoren sind der Gewebeaktivator und der Gefäßwandaktivator, welcher besonders im Endothel der Kapillaren und Venolen angereichert ist (146, 148,153,177,192), jedoch auch in Erythro- und Thrombozyten vorkommt. Starke Reize zu seiner Freisetzung stellen die Hypoxie, ein Endothelschaden, Thrombin und präzipitierendes Fibrin dar (159). Verschiedene Gewebe wie Uterus, Prostata, Lunge, Nebenniere und Schilddrüse, weisen besonders

hohe Konzentrationen auf (159,189). Stark traumatisierende Operationen an diesen Organen können zur Einschwemmung von Gewebsaktivatoren in die Blutbahn und zur überschießenden Aktivierung der Fibrinolyse (Hyperfibrinolyse) führen.
Exogene heterologe Fibrinolyseaktivatoren sind z. B. die Streptokinase und die Staphylokinase. Streptokinase bildet einen stöchiometrischen 1:1-Komplex mit Plasminogen, wobei Plasminogen seine Konformation ändert und freies Plasminogen zu Plasmin proteolysiert (Zweischrittreaktion). Urokinase dagegen ist eine Esterase, die Plasminogen direkt in Plasmin überführt (159).
Fibrin verstärkt die Aktivierungsrate von Plasminogen durch Plasminogenaktivatoren wesentlich (109).

3.4. Plasminwirkung

Die Serinprotease Plasmin proteolysiert Fibrin- und Fibrinogenderivate zu sogenannten Fibrinspaltprodukten (FSP) oder Fibrinogendegradationsprodukten (FDP). Aus Fibrinogen entstehen zunächst die Fragmente A, B, C und Fragment X (early degradation products), welches noch koagulierbar ist (81). Dieses wird in Fragment Y und D gespalten. Fragment Y wird weiter in Fragment D und E gespalten (134). Die Fragmente A, B, C, D, E, Y sind nicht gerinnbar, interferieren jedoch mit der Fibrinpolymerisation und hemmen die Thrombozytenaggregation (56,157). Sie sind potente Inhibitoren der Gerinnung. Fragment E hat einen Antithrombineffekt (159).
Plasmin zerstört auch die Cofaktoren V (3,18) und VIII (18,57,159,179), die in der Gerinnungskaskade stark potenzierend wirken. Somit hat freies Plasmin eine inhibitorische Wirkung auf die Gerinnung.

3.5. Aprotinin (Trasylol^{R})

Aprotinin ist ein in der Fauna und Flora weit verbreiteter polyvalenter Proteinasen-Inhibitor. KRAUT und KUNITZ entdeckten 1930 unabhängig voneinander Aprotinin. FREY setzte

1953 Trasylol^{R} erstmals bei akuter Pankreatitis klinisch ein (74,221,247).

3.5.1. Biochemie des Aprotinin

Aprotinin ist ein basisches, stark dipolares Polypeptid (IEP 10,5), das aus Rinderlunge gewonnen wird. Sein Molekulargewicht beträgt 6512 Dalton. Es besteht aus 58 Aminosäureresten 16 verschiedener Aminosäuren, die über 3 Disulfidbrücken zusätzlich verknüpft sind (74,247).
Das reaktive Zentrum des Polypeptids liegt in der Sequenz Lysin(15)-Alanin(16) (74,221,247). Es bildet mit dem reaktiven Zentrum der Serinproteasen einen inaktiven Enzym-Inhibitorkomplex in äquimolarem Verhältnis (247). Die Reaktion ist reversibel im Sinne des Massenwirkungsgesetzes, wobei die Dissoziationskonstanten der verschiedenen Protease-Aprotinin-Komplexe verschieden klein sind. Aprotinin hemmt Plasmin wesentlich stärker als Plasmakallikrein (74). Aprotinin kann eine überschießende Enzymaktivierung verhindern, wobei jedoch eine gewisse Enzymaktivität ungehemmt bleibt (14,74,221,247).

3.5.2. Pharmakokinetik des Aprotinin

Da Aprotinin ein Polypeptid ist, kann es nur parenteral appliziert werden. Nach intravenöser Injektion fällt der Aprotinin-Blutspiegel sehr rasch ab (221,247). Dies ist durch eine Verteilung in den Extravasalraum und die Anreicherung im Knorpelgewebe sowie im Bürstensaum der proximalen Tubulusepithelien der Nieren bedingt, dabei wird Aprotinin an saure Glycoproteine und Polysaccharide (einschließlich Heparin) gebunden (14,74,221,247).
FRITZ konnte bei Patienten im Schock nach intravenöser Gabe von 250000 KIE/h Aprotinin Plasmaspiegel von 45 KIE/ml Plasma messen (112). Bei Bolusinjektionen von 500000 KIE Aprotinin konnte er Aprotininplasmaspiegel von 50 KIE/ml Plasma nach einer 1/4 Stunde messen, nach einer halben

Stunde 35 KIE/ml, nach einer Stunde 25 KIE/ml und nach zwei Stunden 17 KIE/ml (74).
Die Plasmahalbwertszeit beträgt nach intravenöser Gabe 60-120 Minuten, wobei sich die Halbwertszeit in den folgenden 9 Stunden auf 300-600 Minuten verlängert (14,74,247).
In den Phagolysosomen der renalen, proximalen Tubuluszellen wird Aprotinin innerhalb einiger Tage zu Fragmenten proteolysiert, die dann teilweise renal ausgeschieden werden (14, 74,247).

3.5.3. Pharmakologie des Aprotinin

Der polyvalente Proteinase-Inhibitor Aprotinin greift in die vier physiologisch bedeutsamen Enzymsysteme der Kinine, der Blutgerinnung, der Fibrinolyse und des Complements ein (14,74,247). Durch die Hemmung der Kininbildung wirkt Aprotinin ödemhemmend und fördert die Mikrozirkulation.
Die antithrombotische Wirkung von Aprotinin beruht vorrangig auf seiner Wirkung als Kallikrein-Inhibitor. Hierdurch wird die Aktivierung der Vorphase der Gerinnung gehemmt (94). Durch die Hemmung des Kallikreins wird die Kontaktaktivierung über F XII (74,247) inhibiert, wobei jedoch Aprotinin auch eine direkte Hemmwirkung schwächerer Art auf Faktor XII ausübt (159). Auch die Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems wird über die Kallikreininhibition gehemmt (247). HARKE konnte keine bedeutsame direkte Hemmung von Faktor X und II nachweisen (94). Eine weitere indirekte Gerinnungshemmung wird über die Hemmung von Plasmin, das einen potenten Aktivator des Hagemann-Faktors darstellt, vermittelt.
Die antifibrinolytische Eigenschaft des Aprotinins besteht in der direkten Hemmung des Plasmins (74,230); im Gegensatz zu den synthetischen Antifibrinolytika, die auf der Ebene des Plasminogens ansetzen (247). Damit soll die Aprotinintherapie nicht die Gefahr der irreversiblen Microthrombosierung (86) bergen, da Aprotinin nur freies, nicht fibrinabsorbiertes Plasmin hemmt (221) und damit nicht in die

lokalisierte Fibrinolyse eingreift. Auch hemmt Aprotinin den Streptokinase-Plasminogen-Komplex progressiv und kann einem Überschießen der Fibrinolyse unter Streptokinasetherapie entgegenwirken (74).
Die Hemmung der Aktivierung des Complementsystems wird über die Plasmininhibition vermittelt (74).
Bolusinjektionen von 20000 KIE Trasylol^{R}/kg KG hemmen die Plättchenaggregation reversibel (74,94).

3.6. Tranexamsäure

Trans-4-aminomethylcyclohexancarbonsäure (AMCHA; Anvitoff^{R}) ist ein synthetisches Antifibrinolytikum mit einem Molekulargewicht von 157 (247).
Tranexamsäure bildet mit Plasminogen über dessen Lysin-Bindungsstellen einen Komplex. Dies führt zur Konformationsänderung des Plasminogens. Da die Reaktion von Plasminogen mit Fibrin und auch alpha-2-Antiplasmin über die Lysin-Bindungsstellen des Plasminogens vermittelt wird, hemmt Tranexamsäure beide Reaktionen kompetitiv. Die Hemmung der Anlagerung von Plasminogen an Fibrin bedingt die Fibrinolyseinhibition (159,236,247).
Tranexamsäure hat auch schwache Hemmwirkung auf Thrombin und Plasmin (nicht kompetitiv) (8,247). Die Aktivierung von Plasminogen durch Streptokinase wird durch Tranexamsäure wesentlich effektiver als durch Epsilon-Aminocapronsäure gehemmt (8,159,247).
ANDERSSON konnte keine Hemmung der Gerinnung durch Tranexamsäure feststellen (8,247).
Zu etwa 3 % liegt Tranexamsäure im Blut proteingebunden vor. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zirka 80 Minuten. Tranexamsäure wird überwiegend unmetabolisiert über den Urin ausgeschieden (247).

4. Alpha-2-Antiplasmin

Als Antiplasmine wirken außer Alpha-2-Antiplasmin auch Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-1-Antitrypsin, C-1-Esterase-Inhibitor und Antithrombin III. Die Antiplasminaktivität übersteigt das maximal aktivierbare Plasmin dreißigfach.

4.1. Biochemie des Alpha-2-Antiplasmin

Antiplasmin ist der bedeutenste physiologische Inhibitor des Plasmins (171).
Es ist ein einkettiges Glykoproteid mit einem Molekulargewicht von 70000 Dalton und einem Kohlehydratanteil von 14% (151,159,254). Die Plasmakonzentration von Antiplasmin beträgt 6 mg/dl (10,151,159,237). Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 2,6 Tagen (44,159,238). Es wird in den Hepatozyten gebildet (10,107,207).
Die fibrinolytische Aktivität des Plasmins hemmt Antiplasmin durch die Bildung eines 1:1-Komplexes mit dessen Lysin-Bindungsstellen (36,37,255). Einmal an Fibrin angelagertes Plasmin wird dagegen nur noch schwach durch Antiplasmin inhibiert, da die Lysin-Bindungsstellen des Antiplasmins für Fibrin und Antiplasmin identisch sind (173,238,255, 256).
Eine weitere Hemmwirkung des Antiplasmins besteht in der direkten Inhibition des Plasminogens (173) und durch Kompetition zwischen Antiplasmin und Plasminogen um die Bindung an Fibrin (9). Während der Blutgerinnung sollen 20% des Antiplasmins an Fibrin gebunden sein, wodurch die Lyse der Fibringerinnsel durch Plasmin verhindert wird. Dieser Vorgang wird durch F XIII a vermittelt (208,209).
Neben Plasmin hemmt Antiplasmin auch F XII a, F XI, F X, Thrombin und Plasmakallikrein (151,167,206) in vitro. Die Inhibition all dieser Enzyme ist progressiv, so daß es unwahrscheinlich ist, daß Antiplasmin eine bedeutende Rolle in der Kontrolle dieser Proteasen spielt (166,237).
Leukozytenproteasen, wie Kathepsin G und die Elastase kön-

nen Antiplasmin und andere Inhibitoren der Fibrinolyse und der Gerinnung proteolytisch inaktivieren (113,114,129). Die Freisetzung dieser Leukozytenenzyme kann auf Grund einer lokal unzureichenden Inhibitorkonzentration zu einem Verbrauch an Plasmafaktoren führen. Klinisch kann sich dies in einem Schock mit DIC manifestieren (73,114).
Eine Verminderung der Antiplasminaktivität auf 60% der Norm kann bereits zur hämorrhagischen Diathese führen (130,165, 264). Niedrige Antiplasminwerte werden selten idiopathisch und häufiger symptomatisch bei Fibrinolyseaktivierung beobachtet (34,235). Bei der fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase und Urokinase nimmt die Konzentration von Plasmin-Antiplasmin-Komplexen um das 300-fache zu (163). Hohe Antiplasminspiegel können postoperativ, post partum und nach akuter Thrombose gemessen werden (235). Patienten mit erhöhter fibrinolytischer Aktivität haben geringere thrombotische Tendenzen (163).

5. Zink

5.1. Zinkverteilung im Menschen

Der Körper des Erwachsenen beinhaltet etwa 2,5 g Zink. Die höchsten Zinkgehalte des Körpers weisen das Tapetum luicidum oculi, die Prostata, Pankreas, Knochen, Leber, Nieren und Muskeln auf (28,239). Das Körperzink befindet sich überwiegend intrazellulär. So werden für den Zinkgehalt der Erythrozyten 1000-1400 µg/dl (182,251) als Normbereich angegeben. Plasmazinkwerte von 68 bis 110 µg/dl werden als Normalbereich angesehen (251). Die Serumzinkspiegel ergeben 10-16 % höhere Werte als die Plasmazinkspiegel. Hierfür werden Hämolyseeffekte und die Freisetzung von Zink aus Thrombozyten während der Gerinnung verantwortlich gemacht (66,89).
Etwa 50 % des Plasmazinks ist an Albumin gebunden (77,242), 40 % an alpha-zwei-Makroglobulin (28), und etwa 7% sind

komplex an Aminosäuren gebunden, vor allem an Histidin und Cystein (15).

5.2. Regulation des Plasmazinkspiegels

Die alimentäre Zinkabsorption findet vor allem im Duodenum statt (217). Die Zinkexkretion geschieht hauptsächlich faecal, wobei es zur Reabsorption von Zink im Rahmen eines pankreaticoenteralen Kreislaufes kommt (228). Weitere Exkretionswege sind der Schweiß und der Urin. Die Zinkabgabe über den Urin beträgt beim gesunden Erwachsenen 0,5 mg/d und kann postoperativ und unter totaler parenteraler Ernährung auf Werte von 3,5-24 mg/d ansteigen (28,65,123,150, 174,182,187,223).
Der Plasmazinkspiegel unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, wobei der Gipfel am Morgen liegt (104,144,182). Die Homöostase des Zinks ist sehr fein reguliert, wobei der Zinkpool der Leber, des Intestinums und des Blutplasmas die metabolisch aktivsten Zinkkompartimente darstellen, wohingegen der große Zinkpool der Knochen nur geringen Anteil am schnellen Zinkmetabolismus nimmt (45).
Glucocorticoide, die unter verschiedenen Streßzuständen ausgeschüttet werden, mobilisieren Zink aus seinen Depots. Gleichzeitig stimulieren sie die Zinkaufnahme in die Zellen (45,46,65). So konnte ein starker Abfall des Serumzinkspiegels bei gleichzeitigem Anstieg der intrazellulären Zinkkonzentration nach Myokardinfarkt und Herzoperationen beobachtet werden (142,182,187,191,223).

5.3. Metabolische Bedeutung des Zinks

Zinkionen sind für die katalytische Eigenschaft von bestimmten Proteinen von wesentlicher Bedeutung. Zum Teil ist Zink Bestandteil des katalytischen Zentrums von Enzymen, zum Teil erhalten Zinkionen die Tertiärstruktur von Fermenten. Eine Zinkdepletion führt zu starker Verminderung der Aktivitäten verschiedener Enzyme (125,182,191). Die bisher

über 70 bekannten Zinkmetalloenzyme (193,241) spielen eine wesenliche Bedeutung im Protein- und Aminosäuremetabolismus (182,191). Wichtige zinkabhängige Enzyme sind die Carboanhydrase, Pankreas-Carboxypeptidase, Laktatdehydrogenase, Glutamatdehydrogenase, Alkoholdehydrogenase, alkalische Phosphatase, Alpha-Amylase, Thymidinkinase, DNA- und RNA-Polymerasen (125,182,191,261).
Zink beeinflußt die Kollagensynthese, Gewebsproliferation, Wundheilung (182), die Reproduktion, die Embryonal- und Fetalentwicklung, die Funktion von Biomembranen (16), die zelluläre und humorale Immunität (182,216).
Klinische Manifestationen des Zinkmangels sind (28,184): Anorexie, Depressionen, Durchfall, geistige Lethargie, Augenläsionen, Nachtblindheit, Allopecie, Hautläsionen, verminderte Infektabwehr, verzögerte Wundheilung, verzögertes Wachstum, verzögerte Sexualentwicklung.
Die Bedeutung von Zinkionen bei der Pathogenese der KHK wird kontrovers diskutiert (64,154,226).

6. Kupfer

6.1. Kupferverteilung im Menschen

Das Gesamtkörperkupfer beträgt beim Menschen zwischen 80 und 120 mg. Hohe Kupferkonzentrationen weisen Leber, Gehirn, Herz und Nieren auf (28,59,182,191). Plasmakupferspiegel zwischen 87-153 µg/dl gelten als Normalbereich (191). Etwa 95% des Plasmakupfers ist an Ceruloplasmin gebunden, der Rest an Albumin und Aminosäuren (ultrafiltrierbarer Anteil), vor allem Histidin (59,60,155,182,191).

6.2. Regulation des Plasmakupferspiegels

Die alimentäre Kupferresorption findet überwiegend im Magen und Duodenum statt. Das resorbierte Kupfer wird zuerst an Albumin gebunden und in die Leber transportiert. Im Hepato-

zyten findet dann der Kupfereinbau in die entsprechenden Enzyme und Caeruloplasmin statt (231). Das Leberkupfer, das 10 % des Gesamtkörperkupfers darstellt, ist das stoffwechselaktive Kompartiment des schnellen Kupfermetabolismus. Die Hauptmenge des Kupfers wird über die Bindung von Kupfer an Aminosäuren und Gallensäuren über die Galle ausgeschieden. Ein kleiner Anteil von Kupfer wird über den Harn ausgeschieden (Norm:10-60 µg/d), wobei sich dieser Anteil in katabolen Stoffwechselsituationen und unter vollständiger parenteraler Ernährung stark erhöht (28,59,60, 161,182,224).
Der Plasmakupferspiegel unterliegt einer zirkadianen Rhythmik (28,59,144,191). Corticosteroide senken den Plasmakupferspiegel über eine vermehrte Ausscheidung von Kupfer über die Galle (28,59). Anderseits ist Kupfer für den Metabolismus einiger Steroide von Bedeutung (211).

6.3. Metabolische Bedeutung des Kupfers

Kupfer ist für die katalytischen Eigenschaften von bestimmten Proteinen von Bedeutung. So zum Beispiel Caeruloplasmin, Cytochromoxidase, Monoaminooxidase, Tyrosinase, Superoxiddismutase.
Eine starke Kupferdepletion führt zu Ödemen (Cytochromoxidase), Anämie, Leuko- und Neutropenie (Cytochromoxidase, Ferrochelatase) und zu minderwertigen großen Gefäßen und Myokard und Skelettdeformitäten, neonataler Ataxie, Hypomyelinisation (28,59,60,182).
Erhöhte Kupferspiegel sind bei Verschlußikterus, in der Schwangerschaft, bei Infektionskrankheiten, frischem Myokardinfarkt und Neoplasmen nachweisbar. Erniedrigte Kupferspiegel findet man beim Morbus Wilson (27), beim nephrotischen Syndrom und bei alimentärem Mangel.
Hohe Kupferionenkonzentrationen wirken auf Erythrozyten hämolysierend (127).
Ein Kupfermangel kann zur Hyperlipämie führen, welche die periphere Zirkulation verschlechtert (211). Einige Autoren

diskutieren einen Kupfermangel als pathoätiologischen Faktor der KHK (128,183).

7. Magnesium

7.1. Magnesiumverteilung im Menschen

Das Gesamtkörpermagnesium beträgt 24-28g. Leber, Muskel und Knochen weisen hohe Konzentrationen an Magnesium auf (29,182). Das Magnesium befindet sich zu 99% im Intrazellulärraum. Der Magnesiumgehalt der Erythrozyten wird mit 4,4-6,0 mval/l angegeben (182). Serummagnesiumspiegel von 1,6 bis 2,0 mval/l werden als Normalbereich angesehen (182). Zwei Drittel des Magnesiums liegen im Plasma frei vor, ein Drittel ist komplex an Eiweiße gebunden (4,40).

7.2. Regulation des Plasmamagnesiumspiegels

Die Magnesiumresorption findet vorallem im Jejunum und Ileum statt und wird durch Calcitonin und Parathormon reguliert. Die Nieren stellen das vorrangige Exkretionsorgan dar (158). Die Ausscheidung wird über Aldosteron (Steigerung) und Parathormon (Hemmung) gesteuert (108,111). Der Magnesiumpool in Plasma, Leber, Intestinum, Bindegewebe und Haut stellt das Kompartiment des schnellen Magnesiummetabolismus dar. Er hat einen Anteil von etwa 15% des Gesamtkörpermagnesiums (29,182).

7.3. Metabolische Bedeutung des Magnesiums

Magnesiumionen sind Cofaktor von cirka 250 Enzymen (40). Magnesium ist von wesentlicher Bedeutung für die oxidative Phosphorylierung, DNA-Reduplikation, Kernsäurensynthese, (67,176) Ribosomenintegrität, Proteinsynthese (83), Proteinstabilität, Membranpermeabilität (40,67) und Hormonwirkung (176).

Magnesium hat elektrophysiologische Bedeutung für Membranpotentiale durch seine Beteiligung am Na/K-Austausch über Membran-ATPasen und cAMP (176). An Nerven bewirkt ein Magnesiummangel eine erhöhte Erregbarkeit (ähnlich dem Calciummangel). Bei der elektromechanischen Kopplung haben hohe Magnesiumspiegel curareähnliche Wirkung, die z.B. bei der Therapie der Eklampsie genutzt wird. Bei sehr hohen Magnesiumspiegel kommt es zur Atemlähmung und zum Herzstillstand.

Klinik der Magnesiumdepletion (110):

Muskeltremor, Tetanie, Konvulsionen, Carpopedalspasmen, Ataxie, Nystagmus, Vertigo, Schwitzen, Tachykardie, Apathie, Depressionen, Halluzinationen, Confusion, Paranoia, Hyperexzitation, Ekg-Veränderungen, Arrhythmien, verringerte Digitalistoleranz, ausgedehnte Gewebsverkalkungen).

Klinik der Hypermagnesiämie:

Muskeladynamie, Ateminsuffizienz, Hypo-, Arreflexie, Obstipation, Blasenatonie, Hypothermie, bradykarde Rhythmusstörungen (29,182).

8. Calcium

8.1. Calciumverteilung im Menschen

Das Gesamtkörpercalcium des Menschen beträgt ein bis zwei Kilogramm. 98% des Calciums befinden sich im Skelett. Die intrazellulären Calciumkonzentrationen des Cytosol betragen unter 5 mol/l, wobei der ionisierte Anteil um 0,1 mol/l liegt. Calcium wird intrazellulär besonders in Mitochondrien und ER gespeichert. Der Normbereich für die Serumwerte liegt zwischen 8,5 und 10,5 mg/dl, bei normalem Albumingehalt. Das Serumcalcium ist zu 55% frei ionisiert, zu 35% an Albumin, zu 5% an Globuline gebunden und zu 5% komplex gebunden (5,136).

8.2. Regulation des Plasmacalciumspiegels

Calcium wird vorwiegend im Duodenum und proximalen Jejunum resorbiert. Bei der Resorption ist ein sättigbarer, carrierabhängiger (calciumbindendes Protein), aktiver Prozeß und ein nichtsättigbarer Prozeß (Diffusion) unterscheidbar. Pro Tag werden etwa 150-400 mg über die Nieren, 100-130 mg über die Galle und 15 mg Calcium über den Schweiß ausgeschieden.
Die homöostatische Regelgröße stellt das frei ionisierte Calcium im Plasma dar. Parathormon hebt den Plasmacalciumspiegel über seine Wirkung auf die Adenylat-Cyklase (cAMP) an Nieren und Knochen (Osteoklasten) und die Stimmulation der renalen 1-alpha-Hydroxylase. Calcitonin senkt den Calciumspiegel über die Stimmulierung der Osteoblasten und die Steigerung der Calciumclearance. Calcitriol fördert die Bildung von calciumbindendem Protein und hat einen Einfluß auf die Membranphospholipide der Darmmukosa, was die enterale Calciumresorption fördert.

8.3. Metabolische Bedeutung des Calciums

Calcium ist von wesentlicher Bedeutung für die elektromechanische Kopplung und neurophysiologische Vorgänge. Als Faktor IV ist es an der Blutgerinnung als unverzichtbarer Bestandteil beteiligt. Calcium wird auch für die Complementaktivierung benötigt. Für die Knochen ist Calcium von struktureller Bedeutung.

C) PATIENTEN, MATERIALIEN UND METHODEN

1. Patienten

1.1 Patientenkollektiv I

Es wurden 34 Patienten untersucht, die -auf Grund einer koronaren Herzerkrankung- in der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie der Chirurgischen Klinik Tübingen mittels einer Venen-Bypass-Operation therapiert wurden.
Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 54,7 ± 7,3 Jahre, ihr Durchschnittskörpergewicht 75,6 ± 10 kg, ihre Durchschnittsgröße 169 ± 7,2 cm.
Von diesen Patienten waren 6 Patienten weiblich und 28 männlich.

1.2 Patientenkollektiv II

Die Meßdaten des Patientenkollektives II verdanke ich den Herren K. HEIM (Parameter: Faktor X, Magnesium) und W. PFEFFER (Parameter: Plasminogen, Antiplasmin, Antithrombin , Zink und Kupfer) (98,180). Es wurden 28 Patienten untersucht, die -auf Grund einer koronaren Herzerkrankung- in der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie der Chirurgischen Klinik Tübingen mittels einer Venenbypassoperation therapiert wurden.
Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 53,0 ± 7,7 Jahre, ihr Durchschnittskörpergewicht 79,4 ± 10,6 kg, ihre Durchschnittsgröße 171,9 ± 9,4 cm.
Von diesen Patienten waren 3 Patienten weiblich und 25 männlich.

Pat. Nr.	Alter (J)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Bypass-zahl	Perf.-zeit (min)	Isch.-zeit (min)
01	43	169	69	2	86	37
02	53	171	94	3	103	38
03	52	168	64	3	64	22
04	65	163	65	2	66	19
05	45	178	85	2	88	35
06	55	170	75	3	76	32
07	63	176	80	3	107	50
08	65	164	57	3	145	79
09	50	178	80	3	76	33
10	58	175	78	4	102	48
11	66	168	77	2	66	21
12	60	172	82	2	98	28
13	51	173	82	3	109	37
14	52	170	78	1	39	12
15	61	182	84	2	74	25
16	64	170	64	2	79	26
17	58	172	68	2	83	50
18	47	177	72	3	95	51
19	41	170	80	3	115	46
20	47	178	83	1	50	15
21	60	158	66	1	78	20
22	58	170	70	2	69	28
23	57	175	91	3	87	36
24	59	171	70	2	79	31
25	50	172	96	3	89	35
26	38	154	63	2	66	20
27	65	175	82	3	91	39
28	59	170	62	2	76	25
29	59	155	62	2	66	27
30	52	175	79	1	46	14
31	46	150	62	2	56	19
32	55	174	86	2	86	38
33	54	164	81	2	64	21
34	51	170	84	2	61	17

Tab. 1a: Daten der Patienten des Kollektives I

Pat. Nr.	Alter (J)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Bypass-zahl	Perf.-zeit (min)	Isch.-zeit (min)
01	66	162	79	4	134	72
02	43	162	65	2	74	39
03	48	156	71	2	40	21
04	51	170	70	2	61	35
05	42	169	78	2	66	36
06	50	187	83	2	114	47
07	63	172	81	2	81	45
08	52	167	80	2	59	30
09	51	178	82	1	39	18
10	58	148	57	2	68	33
11	51	177	82	2		
12	69	182	86	4	114	67
13	60	181	94	3	129	69
14	52	168	68	2	76	38
15	57	174	80	2	65	32
16	39	185	87	2	84	40
17	55	176	74	2	78	42
18	42	157	60	3	72	35
19	56	182	70	1	50	22
20	55	183	101	2	64	37
21	39	179	100	3	55	25
22	58	170	89	1	43	24
23	58	176	84	2	78	27
24	62	162	72	2	89	56
25	45	170	74	2	62	31
26	54	170	85	1	46	20
27	57	174	89	1	40	21
28	58	177	81	3	97	54

Tab. 1b: Daten der Patienten des Kollektives II

2. Materialien

Für die extrakorporalen Kreisläufe der Patienten wurden zwei verschiedene Typen von Herz-Lungen-Maschinen eingesetzt. Der eine Typ wurde von der Firma Sarns, Ann Arbor, USA, der zweite Typ von der Firma Stöckert, München, BRD, bezogen.

Beim Patientenkollektiv I wurde der Bubbleoxygenator der Firma Bentley, Irvine, USA, Typ BOS 10 S in 25 Fällen eingesetzt. Der Membranoxygenator der Firma Travenol, Deerfield, USA, Typ TMO wurde in 9 Fällen benützt. Der Wärmeaustauscher ist in die Oxygenatoren integriert. Als Blutfilter diente der Filter Bentley Q 220 F der Firma Bentley.

Wie groß das Füllungsvolumen der Herz-Lungen-Maschine ist, hängt vom Oxygenatortyp ab:

Membranoxygenator-füllung:	1000 ml	ACD-Frischblut
	2000 ml	Ringerlactatlösung
	20 ml	Bikarbonatlösung 8,4% ig
	9 ml	Tris-Puffer
	3000 IE	Heparin (Thrombophob^{R} der Nordmarkwerke Hamburg, BRD)
Bubbleoxygenator-füllung:	1000 ml	ACD-Frischblut
	1000 ml	Ringerlaktatlösung
	20 ml	Bikarbonatlösung 8,4% ig
	9 ml	Tris-Puffer
	3000 IE	Heparin (Thrombophob^{R} der Nordmarkwerke Hamburg, BRD)

Während der Narkoseeinleitung wurde Elomel^{R}-Lösung infundiert (Durchnittswerte: 500 ml). Sie enthält:

5,73 g NaCl
0,29 g $CaCl_2 \times 2\ H_2O$
0,31 g $MgCl_2 \times 6\ H_2O$
0,37 g KCl

5,30 g $NaCH_3COO$ auf 1000 ml Lösung

Das verwendete Aprotininpräparat (Trasylol^R der Firma Bayer, Leverkusen, BRD) wurde bei der Patientengruppe I wie folgt dosiert:

5000 KIE/kg Körpergewicht nach Narkoseeinleitung
5000 KIE/kg Körpergewicht in der Herz-Lungen-Maschine zu Beginn der extrakorporalen Zirkulation
5000 KIE/kg Körpergewicht nach 30 Minuten extrakorporalem Kreislauf in die Herz-Lungen-Maschine
5000 KIE/kg Körpergewicht in den "Gerinnungstropf" nach Ende der extrakorporalen Zirkulation
20000 KIE/kg Körpergewicht in einer Dauertropfinfusion innerhalb 24 Stunden nach Operationsende

Tab 2a: Aprotinindosierung bei der Patientengruppe I

Das verwendete Aprotininpräparat (Trasylol^R der Firma Bayer, Leverkusen, BRD) wurde bei der Patientengruppe II wie folgt dosiert:

5000 KIE/kg Körpergewicht nach Narkoseeinleitung
10000 KIE/kg Körpergewicht in der Herz-Lungen-Maschine zu Beginn der extrakorporalen Zirkulation
5000 KIE/kg Körpergewicht in den "Gerinnungstropf" nach Ende der extrakorporalen Zirkulation

Tab 2b: Aprotinindosierung bei der Patientengruppe II

Die Kardioplegielösung LK 352^R der Firma Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach, BRD enthält:

1,97 g Na-(DL)-Hydrogenaspartat x 1/2 H_2O
1,53 g K-(DL)-Hydrogenaspartat x 1/2 H_2O
0,36 g Mg-bis-(DL)-Hydrogenaspartat x 4 H_2O
50,00 g Sorbit
auf 1000 ml Kardioplegielösung

Während der extrakorporalen Zirkulation ist eine Antiko-

agulation mit Heparin erforderlich. Nach Ende des extrakorporalen Kreislaufes wird die Antikoagulation durch einen "Gerinnungstropf" antagonisiert. Der "Gerinnungstropf" enthält:

Protaminhydrochlorid (Protamin 1000^{R}; Hoffmann-La Roche) 1ml/1000 IE Heparin
$CaCl_2$ 10% (Calcium Sandoz 10 %^{R}; Sandoz) 20 ml
Aprotinin (Trasylol^{R}; Bayer) 5000 KIE/kg Körpergewicht
Tranexamsäure (Anvitoff^{R}; Knoll) 1000 mg
Vitamin K_1 (Konakion^{R}; Hoffmann-La Roche) 10-30 mg je nach Alter und Gewicht

3. Klinische Methoden

Die Patienten werden mit Diazepam, Atropin, Droperidol+Fentanyldihydrocitrat (Thalamonal^{R};Janssen) prämediziert.
Die Narkose wird durch Halothan (maximal 1 Vol-%) und einem Lachgas-Sauerstoffgemisch 2,5:1 eingeleitet. Nachdem der Patient mit Pancuroniumbromid und Succinylcholin relaxiert ist, wird er orotracheal intubiert. Über einen venösen Zugang werden dem Patienten 5000 KIE/kg Körpergewicht Aprotinin (Trasylol^{R}, Bayer) und 500 mg Tranexamsäure (Anvitoff^{R}, Knoll) appliziert.
Im Verlauf der Operation, während der extrakorporalen Zirkulation, wird die Beatmung über den Tubus unterbrochen. Die Sauerstoffversorgung des Patienten erfolgt derweil durch Einleiten von Sauerstoff in die Herz-Lungen-Maschine. Der Sauerstoffluß richtet sich nach dem verwendeten Oxygenator. Beim Bubbleoxygenator benötigt man einen Sauerstoffluß von 0,8-1,5 Liter pro Liter Perfusionsvolumen in einer Minute. Beim Membranoxygenator liegt dieser Wert bei 0,5-1,0 Litern. Da es beim Bubbleoxygenator zu Kohlendioxydverlusten kommt, werden bis zu 3 Vol-% CO_2 zugesetzt, um eine respiratorische Alkalose zu verhindern.

Die Narkose wird, während der Patient an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen ist, durch Einleiten von Halothan in die Maschine und Gabe von Diazepam, Rohhypnol und Fentanyl aufrecht erhalten (138,232).
Solange keine Beatmung erfolgt, bleibt die Lunge mit einem Druck von 10 cm Wassersäule gebläht (232).

3.2. Operationstechnik (138,162)

Mit Hilfe der präoperativen Diagnostik wird festgelegt, welche stenosierten Coronararterienabschnitte durch aortocoronare Venenbypässe operativ angegangen werden sollen. Die Vene, die zur Konstruktion der Venenbypässe am besten geeignet ist, und deren Länge werden in der präoperativen Operationsplanung festgelegt. Meistens ist es die Vena saphena magna.
Ein Operateur entnimmt die entsprechende Vene für das autologe Bypassinterponat. Danach werden die Seiten- und Perforansäste der Vene ligiert, so daß diese wasserdicht verschlossen sind.
Derweil eröffnet der zweite Operateur den Thorax des Patienten durch eine mediane Sternotomie. Er legt das Herz durch eine longitudinale Perikardiotomie frei. Er schlingt die beiden Hohlvenen an. Nun wird die Blutgerinnung durch die Applikation von 300 IE/kg Körpergewicht Heparin (Thrombophob^{R}, Nordmark-Werke) aufgehoben. In die Aorta ascendens legt der Operateur eine Metallkanüle, um den arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine mit dem Patientenherz zu verbinden. Er schließt den venösen Schenkel über zwei Polyäthylenschläuche an, die er durch zwei getrennte Vorhofincisionen in die obere und untere Hohlvene schiebt. Nun fließt das Blut des Patienten der Erdanziehung folgend in die tiefergelegene Herz-Lungen-Maschine. Nur bei dem Membranoxygenator ist der Strömungswiderstand im Oxygenator zu groß, so daß eine venöse Pumpe vorgeschaltet werden muß. Das Blut gelangt zuerst in den Wärmetauscher und dann in

den Oxygenator. Würde man diese Reihenfolge umkehren, so käme es zur Blasenbildung im oxygenierten Blut. Eine Rollenpumpe treibt das arterialisierte Blut nun in den arteriellen Kreislauf des Patienten zurück.

Nun beginnt die extrakorporale Zirkulation. Die Herz-Lungen-Maschine wird so eingestellt, daß ein Perfusionsvolumen zwischen 2,4 l/m^2 Körperoberfläche und 100 ml/kg Körpergewicht erreicht wird. Für den arteriellen Mitteldruck strebt man einen Wert von über 60 Torr an. Nachdem sich diese Größen stabilisiert haben, beginnt man mit der Hypothermie des Patienten mit Hilfe des Wärmeaustauschers. Folgende Temperaturen werden angestrebt: Ösophagus: 24°-29° C. Rektum: 25,5°-31° C. Blut: 22,5°-31° C.

Nun wird die Aorta proximal der Aortenkanüle abgeklemmt. Um die Ischämietoleranz des Herzens zu erhöhen, werden nun etwa 30 ml/kg Körpergewicht einer 4° C kalten Kardioplegielösung LK 352^R (Köhler Chemie) in die Aortenwurzel infundiert und sofort wieder vollständig abgesaugt. Zusätzlich wird das Herz mit kalter physiologischer Kochsalzlösung extern gekühlt.

Entsprechend dem Operationsplan werden die distalen Coronararterien eröffnet und die Innendurchmesser mittels verschieden großer Sonden ermittelt. Die Interponatvenenstücke werden mit 6-0-Prolene in fortlaufender Naht End-zu-Seit an die jeweiligen distalen Coronararterienöffnungen adaptiert. Dabei ist darauf zu achten, daß die Venenklappen dem späteren arteriellen Blutstrom entsprechen. Nachdem nun die distalen Anastomosen angelegt sind, wird das Herz sorfältig entlüftet und die Aortenklemme wieder geöffnet. Damit wird die Coronarperfusion wieder möglich.

Nach Rekonstitution der Coronardurchblutung tritt meist Kammerflimmern auf, welches durch Gabe von 100 mg Xylocain als Bolus und elektrischer Defibrillation beherrscht wird.

Die proximalen Anastomosen werden mit 5-0-Prolene in fortlaufender Nahttechnik an entprechende Defekte in der Aortenwand End-zu-Seit angepasst, wobei die Aorta mit einer Satinsky-Klemme im Bereich der Anastomosen tangential abge-

klemmt ist. Die Defekte wurden zuvor mittels einer Stanze geschaffen. Die Aorta ascendens und die angelegten Bypässe werden entlüftet. Die eben geschilderte Technik wird als single-bypass-Technik bezeichnet. Bei der weniger gebräuchlicheren sequential-bypass-Technik wird genauso eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen Veneninterponat und Aorta gebildet. Jedoch werden zwischen dem Veneninterponat und verschieden Coronarschlagadern Seit-zu-Seit-Anastomosen geschaffen und nur am distalsten Ende des Veneninterponates eine End-zu-Seit-Verbindung.

Die Satinsky-Klemme wird entfernt und es wird auf den partiellen cardiopulmonalen Bypass übergegangen. Die Hypothermie wird vermindert. Die Pumpleistung der Herz-Lungen-Maschine wird in dem Maße verringert wie die Auswurfleistung des Herzens des Patienten zunimmt. Schließlich wird die extrakorporale Zirkulation eingestellt, sobald das Herz einen arteriellen Druck von mindestens 100-120 Torr erzeugt. Der Mittelwert aus den Perfusionszeiten der 34 Patienten dieser Untersuchung liegt bei 80,1 ± 21,2 Minuten. Die gemittelte totale Ischämiezeit der Herzen bei 31,4 ± 13,8 Minuten.

Nach Ende des maschinellen Kreislaufes werden nun die Cava-Schläuche und die Kanüle aus der Aorta enfernt. Sodann kann die Blutkoagulationsfähigkeit durch einen sogenannten "Gerinnungstropf" (siehe S.34) wiederhergestellt werden (138). An der Rectusmuskulatur und der Vorderwand des rechten Ventikels werden Reizelektroden angebracht. Das Perikard und der Retrosternalraum werden drainiert. Die beiden Sternalhälften werden mit Drahtcerclagen adaptiert. Endlich folgt ein schichtweiser Wundverschluß.

Während der gesamten Dauer des artifiziellen Kreislaufes wurde das Säure-Basen-Gleichgewicht überwacht. Basendefizite wurden dabei mit Natriumbikarbonatlösung (8,4 %ig) gemäß folgender Formel substituiert:

Basendefizit x 0,3 x Körpergewicht = $NaHCO_3$ (in mval)

Die für die extrakorporale Zirkulation notwendige Antikoagulation (138) wurde durch die folgende Heparindosierung

(Thrombophob^{R}) erzielt: (Zusammenfassung)

3000 IE Heparin in der Herz-Lungen-Maschinen-Füllung

300 IE Heparin/kg Körpergewicht vor Beginn des partiellen cardiopulmonalen Bypasses. Nach einer Stunde wird 1/3-1/2 dieser Heparinmenge in Abhängigkeit des zu erwartenden Operationsverlaufes nachinjiziert.

3.3. Nachbehandlung

Die Patienten werden postoperativ über den orotrachealen Tubus solange weiter beatmet, bis die Atem- und Kreislauffunktion stabil ist. Damit die Patienten die Beatmung tolerieren, werden sie mit Diazepam, Rohhypnol, Fentanyl, Pancuroniumbromid sediert und relaxiert.
In den ersten 24 Stunden nach der Operation erhalten die Patienten etwa 1000 ml/m^2 Körperoberfläche Infusionslösungen. Diese beinhalten Glucose, Xylit und Elektrolyte.

3.4. Gewinnung der Plasmen

Das Patientenblut wird über arterielle/venöse Zugänge abgenommen, wobei die ersten 5 ml Blut verworfen werden. Zur Gerinnungshemmung in vitro beinhalten die Monovetten^{R} Citratlösung. Das Plasma wird durch Zentrifugation bei 2000 g und einer Temperatur von 20-25^{o} C gewonnen.
Blutabnahmezeitpunkte (nicht chronologisch!):

1)Präoperativ arteriell nach Narkoseeinleitung
2)10 Minuten nach der ersten Aprotinin-Dosis und Tranexansäuregabe vor Beginn des extrakorporalen Kreislaufes, arteriell.
3)30 Minuten nach Beginn des extrakorporalen Kreislaufes, arteriell.
4)Unmittelbar vor Ende des extrakorporalen Kreislaufes,

arteriell.

5) 10 Minuten, nachdem der "Gerinnungtropf" vollständig infundiert wurde, arteriell.

6) 24 Stunden nach dem Ende der Operation, arteriell.

7) 30 Minuten nach Beginn des extrakorporalen Kreislaufes, venös.

8) Unmittelbar vor Ende des extrakorporalen Kreislaufes, venös.

Tab. 3: Blutabnahmezeitpunkte für das Patientenkollektiv I vor, während und nach einer aortocoronaren Bypassoperation.

Die Plasmen des Patientenkollektives II wurden bis auf den Blutabnahmezeitpunkt 3 zu entsprechenden Zeiten gewonnen. Sämtliche Blutabnahmen beim Kollektiv II erfolgten über einen venösen Zugang, im Gegensatz zu Kollektiv I.

4. Labormethoden

Zur Blutabnahme wurden 10 ml und 5 ml Monovetten^{R} 9 NC der Firma Sarstedt, Nümbrecht, BRD verwendet. Diese Monovetten enthalten 1,0 ml bzw. 0,5 ml Citratlösung mit einer Molarität von 0,106 mol/l $Na_3C_6H_5O_7 \cdot H_2O$. Diese Monovetten werden bis zur 10 ml/ 5ml-Marke mit Vollblut aufgezogen.
Die Reaktionsansätze wurden in Kunststoffröhrchen PS RR GL 14 ml 17,0/100 mm der Firma Greiner, Nürtingen, BRD gemischt und inkubiert.
Für die photometrischen Messungen wurden Kunststoff-Einmal-Küvetten Typ 67.742 der Firma Sarstedt, Nümbrecht, BRD verwendet. Die Messungen wurden mit dem Photometer Typ PL 4 der Firma Zeiss, Oberkochen, BRD durchgeführt.

4.1. Faktor X (11,175,197)

Testprinzip

Faktor X im Probenplasma wird in Gegenwart von Calcium durch einen Aktivator (RVV=Russel`s Viper Venom) zu Faktor X a umgewandelt. Faktor X a katalysiert nun die Abspaltung von p-Nitroanilin vom Substrat S-2337 (Bz-Ile-Glu(Piperidyl)-Gly-Arg-pNA). Diese Proteolyse wird gestoppt, indem man Essigsäure zusetzt (Endpunktmethode). Die p-Nitroanilinkonzentration wird photometrisch bestimmt.
Sie ist der Faktor X-Aktivierbarkeit im Probenplasma proportional.

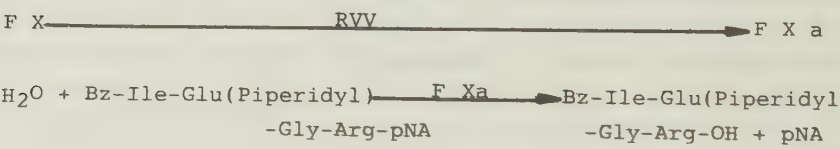

Abb. 1: Reaktionsschema der Faktor X-Bestimmung mit dem chromogenen Substrat S-2337.
F X= Faktor X RVV= Russel`s Viper Venom

Reagenzien

Faktor X-Test-Kit der Firma AB Kabi Stockholm, Schweden bestehend aus:

Substrat S-2337	1,5 mmol/l
Russel`sViper Venom	0,07 g/l in NaCl 0,1 mmol/l
$CaCl_2$	0,1 mmol/l
Puffer pH 7,8	20 mg/l
	50 mmol/l Tris

Normal-Human-Plasma
Essigsäure 50 %ig p.a.
Standard-Human-Plasma der Firma Behringwerke Marburg.

Testdurchführung

Ein Volumenteil Probenplasma wird mit 20 Volumenteilen Pufferlösung verdünnt. Die folgenden Reaktionen läßt man bei 37° C ablaufen. 0,2 ml Plasmaverdünnug werden für 3-4 Minuten in einem Kunstoffröhrchen temperiert. Man setzt 0,2 ml Substrat S-2337 zu. Innerhalb von 30 Sekunden gibt man 0,2 ml eines 1:1-Gemisches aus Russel`s Viper Venom und $CaCl_2$-Lösung zu und inkubiert exakt 3 Minuten. Danach stoppt man die Reaktion mit 0,2 ml Essigsäure. Die Extinktion des freigesetzten p-Nitroanilins wird photometrisch bei Hg 405 nm gegen einen Leerwert (aus 0,2 ml Probenverdünnung + 0,2 ml Essigsäure + 0,4 ml Aqua dest.) bestimmt. Die relative Faktor X-Aktivierbarkeit im Probenplasma wird in einer Eichkurve abgelesen. Die Verdünnungen des lyophilisierten menschlichen Normalplasmas für die Eichkurve werden wie folgt hergestellt:

Faktor X (%)	Normalplasma (ml)	Puffer (ml)
10	0,01	0,09
25	0,025	0,075
50	0,05	0,05
75	0.075	0,025
100	0,1	-----

Tab. 4: Verdünnungslösungen zur Erstellung einer Faktor X-Eichkurve.

Zur Qualitätskontrolle der Messungen wurde das Standard-Human-Plasma der Firma Behringwerke eingesetzt.

4.2. Antithrombin

Testprinzip (21,197,218,222)

Der Progressivinhibitor AT III bildet stöchiometrisch mit Heparin einen Sofortinhibitorkomplex im Verhältnis 1:1.

Läßt man diesen Komplex mit einer definierten Menge Thrombin reagieren, so inaktiviert der Sofortinhibitorkomplex eine bestimmte Menge Thrombin. Das überschüssige, katalytisch aktive Thrombin kann nun in einer Indikatorreaktion p-Nitroanilin (pNA) von dem Substrat Chromozym TH proteolytisch abspalten. Chromozym TH ist ein für Thrombin spezifisches chromogenes Substrat. Die Konzentration des p-Nitroanilins kann photometrisch bei 405 nm bestimmt werden. Sie ist der Aktivität des nicht umgesetzten Thrombins des Reaktionsansatzes proportional und damit ein quantitatives Maß für die gesamte, unter den Testbedingungen wirksame Antithrombin-Aktivität im Reaktionsgemisch.

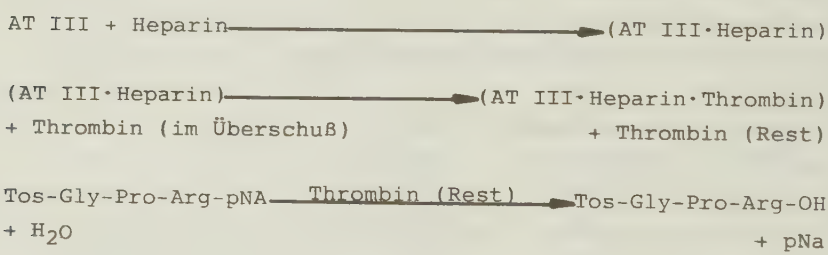

Abb. 2: Reaktionsschema der AT III-Aktivitätsmessung mit chromogenem Substrat Chromozym TH.
pNA=p-Nitroanilin AT III=Antithrombin III

Reagenzien

Antithrombin III-Kit der Firma Boehringer Mannheim bestehend aus:

a) Pufferkonzentrat:

Tris/HCl	100 mmol/l; pH 8,1
Heparin	1750 USP-Einheiten/l
Aprotinin	6500 IU/l
NaCl	150 mmol/l

Ein Volumenteil des Pufferkonzentrats wird vor der Reaktion mit neun Teilen Aqua dest. verdünnt.

b) Thrombin 500 U/l

c) Chromozym TH 1,9 mmol/l

Tos-Gly-Pro-Arg-pNA·AcOH

PreciChrom I/II der Firma Boehringer Mannheim.

Essigsäure 20%ig p.a.

Natriumchloridlösung 0,9%ig p.a.

Testdurchführung

Ein Volumenteil Thrombinlösung wird mit 20 Volumenteilen Pufferlösung gemischt. 2 ml dieses Ansatzes werden mit 0,1 ml Probenlösung (1 Volumenteil Patientenplasma in 50 Volumenteilen NaCl 0,9%ig) in einem Kunststoffröhrchen gemischt und 5 Minuten bei +25° C inkubiert. Dieses Reaktionsgemisch versetzt man nun mit 0,2 ml Chromozym TH-Lösung und inkubiert bei +25° C für exakt 2 Minuten. Nach dieser Reaktionszeit fügt man 1 ml Essigsäure hinzu, um die Reaktion zu stoppen. Die Extinktion des p-Nitroanilins, das bei dieser Reaktionskaskade entstanden ist, wird in einer Einmalküvette mit dem Photometer bei einer Wellenlänge von Hg 405 nm gegen Luft bestimmt. Desgleichen wird die Extinktion eines Leerwertes bestimmt, bei dem lediglich die 0,1 ml Probenlösung durch 0,1 ml NaCl 0,9 % ersetzt werden. Die Antithrombin-Aktivität des Patientenplasmas erhält man, indem man die Extinktionsdifferenz zwischen Leerwert und Probe mit dem Faktor 87 multipliziert. Die Dimension ist IU/ml (Richtwerte: 11-14 IU/ml).
Qualitätskontrollen der Messungen wurden mit PreciChrom I/II durchgeführt.

4.3. Plasminogen

Testprinzip (53,69,70,71,197)

Gibt man Streptokinase im Überschuß zu menschlichem Plas-

ma, welches Plasminogen enthält, so bidet sich ein enzymatischer Komplex. Dieser Komplex katalysiert die proteolytische Abspaltung von p-Nitroanilin (pNA) von dem Substrat S-2251 (H-D-Val-Leu-Lys-pNA· 2 HCl) als Indikatorreaktion. Diese Katalyse wird durch Zusatz von Essigsäure terminiert (Endpunktmethode). Die Extinktion des gebildeten pNA wird photometrisch bei Hg 405 nm bestimmt. Sie ist ein Maß für die Plasminogenaktivierbarkeit im zugesetzten Plasma.

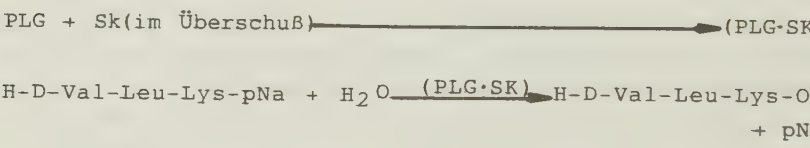

Abb. 3: Reaktionsschema der Plasminogenbestimmung mit dem chromogenen Substrat S-2251.
PLG=Plasminogen SK=Streptokinase pNA=p-Nitroanilin

Reagenzien

Substrat S-2251 (H-D-Val-Leu-Lys-pNA·2 HCl) der Firma AB Kabi Diagnostica, Stockholm, Schweden. 3 mmol/l

Streptokinase = Kabikinase^{R} der Firma AB Kabi Diagnostica 10000 IU/l

Pufferlösung der Firma AB Kabi Diagnostica: pH 7,4 (25° C)
Tris: 50 mmol/l
NaCl: 12 mmol/l

Essigsäure 50%ig p.a.

Normalplasmapool aus den Plasmen von 10 gesunden Probanden.

Standard-Human-Plasma der Firma Behringwerke AG, Marburg.

Testdurchführung

Ein Volumenteil Patientenplasma wird mit 40 Volumenteilen Pufferlösung verdünnt. Die folgenden Reaktionsschritte läßt man bei 37° C ablaufen. 0,2 ml dieser Plasmaverdünnung werden in einem Kunststoffröhrchen für 2-6 Minuten temperiert. Man gibt 0,1 ml Streptokinase zu und inkubiert 10 Minuten. Nun gibt man 0,7 ml Substratpufferlösung (2 VT Substrat S-2251 + 5 VT Puffer) zu und inkubiert für exakt 3 Minuten. Hernach wird die Reaktion mit 0,1 ml Essigsäure gestoppt. Die Extinktion des bei dieser Reaktion entstandenen pNA wird gegen einen Leerwert (aus 0,2 ml Patientenplasmaverdünnung + 0,1 ml Essigsäure + 0,7 ml Aqua dest.) bei Hg 405 nm mit dem Photometer bestimmt. Sie ist der Plasminogenaktivierbarkeit im Patientenplasma proportional. Man liest die Plasminogenaktivierbarkeit in einer Eichkurve in Prozent der Plasminogenaktivierbarkeit eines gepoolten Normalplasmas (aus Plasmen von 10 gesunden Probanden) ab. Die Eichkurve erstellt man folgendermaßen: Man verdünnt einen Teil des gepoolten Normalplasmas mit Pufferlösung nach folgendem Schema:

Plasminogen (%)	Normalplasma (ml)	Pufferlösung (ml)
25	0,025	0,075
50	0,050	0,050
75	0,075	0,025
100	0,100	-----

Tab. 5: Verdünnungslösungen zur Erstellung einer Eichkurve für Plasminogen.

Human-Plasma der Firma Behringwerke AG wurde als Standard verwendet.

4.4. Antiplasmin

Testprinzip (52,58,69,71,197)

Gibt man Plasmin im Überschuß zu menschlichem Plasma, so wird ein Teil des Plasmins durch das im Plasma vorhandene Antiplasmin gehemmt. Das überschüssige, katalytisch aktive Plasmin dient nun dazu, um in einer Indikatorreaktion von dem chromogenen Substrat S-2251 (H-D-Val-Leu-Lys-pNA·2 HCl) p-Nitroanilin (pNA) abzuspalten. Diese Katalyse wird durch Zusatz von Essigsäure gestoppt (Endpunktmethode). Die Gelbfärbung des pNAs wird photometrisch bei Hg 405 nm quantifiziert. Die gemessene Extinktion ist der gesamten Antiplasminaktivität im Testplasma proportional.

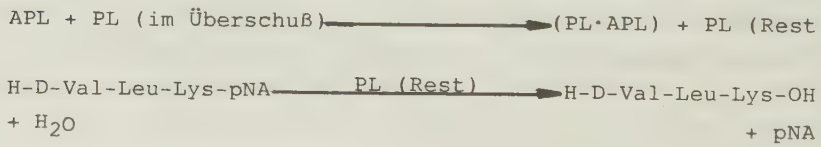

Abb. 4: Reaktionsschema der Antiplasminbestimmung mit chromogenem Substrat S-2251.
APL=Antiplasmin PL=Plasmin pNA= p-Nitroanilin

Reagenzien

Antiplasmin-Test-Kit der Firma AB Kabi, Stockholm, Schweden bestehend aus:

Substrat S-2251	3,5 mmol/l
Plasmin	0,3 CU/ml
Plasmin-Solvent	2,0 mmol/l HCl in Glyzerin
Tris-Puffer	50 mmol/l pH 7,4

Essigsäure 50%ig p.a.
Standard-Human-Plasma der Firma Behring-Werke, Marburg

Testdurchführung

Ein Volumenteil Patientenplasma wird mit 29 Volumenteilen

Pufferlösung verdünnt. Die folgenden Reaktionen werden bei 37° C durchgeführt. 0,6 ml Probenverdünnung werden für 3-6 Minuten in einem Kunststoffröhrchen inkubiert. Man gibt 0,2 ml Plasmin zu und inkubiert exakt 20 Sekunden, hernach fügt man 0,2 ml Substrat S-2251 hinzu und inkubiert genau 2 Minuten. Hernach wird die Reaktion mit 0,1 ml Essigsäure abgebrochen. Die Färbung des freigesetzten p-Nitroanilin wird photometrisch bei Hg 405 nm bestimmt. Der relative Antiplasmingehalt wird in einer Eichkurve abgelesen.
Zur Qualitätskontrolle der Messungen wurde das Standard-Human-Plasma der Firma Behringwerke verwendet.

4.5. Zweiwertige Plasmaspurenelemente

Die zweiwertigen Spurenelemente Zn ,Cu, Mg, Ca wurden aus Patientenplasmen bestimmt, die sofort nach deren Gewinnung eingefroren wurden. Sie wurden bei -20° C gelagert. Die Bestimmung der Spurenelemente wurde mit dem Atomabsorptionsspektrophotometer 4000 der Firma Perkin-Elmer Corp. Analytical Instruments, Norwalk CT, USA durchgeführt.

5. Statistische Methoden*

5.1. Mittelwertsbildung und Berechnung der Standardabweichung

Für die verschiedenen Parameter, die bei den beiden Patientenkollektiven gemessen wurden, wurden zu den jeweiligen Blutabnahmezeitpunkten die Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßgrößen für beide Patientengruppen gesondert berechnet.
Um eine Approximation an die Effekte der Hämodilution auf die gemessenen Parameter zu erreichen, wurden die errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen mit den folgenden Korrekturfaktoren multipliziert:

	Patientenkollektiv I:	Patientenkollektiv II:
Blutabnahmezeitpunkt	1: 1,000	1,000
	2: 1,010	1,008
	3: 1,290	-----
	4: 1,290	1,097
	5: 1,210	1,073
	6: 1,090	1,023
	7: 1,300	-----
	8: 1,300	-----

Die Korrekturfaktoren wurden wie folgt aus den Mittelwerten der Hämatokrite der verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten für beide Kollektive gesondert berechnet:

$$\text{Korrekturfaktor} = \frac{\text{Mittelwert des Hämatokrits zu Zeitpunkt 1}}{\text{Mittelwert des Hämatokrits zu Zeitpunkt x}}$$

$$x = 1,2,....8$$

5.2. Multivariate Varianzanalyse und simultane Einzeltests mit Intervallverfahren für Patientenkollektiv I (93,170)

Für jeden Parameter wurde in der Patientengruppe I eine multivariate Varianzanalyse (Einstichprobenfall) für die Blutabnamezeitpunkte 1-6 durchgeführt. Die Nullhypothese lautete dabei: Die Mittelwerte des Parameters sind während den verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten gleich. Die Nullhypothese wurde bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von p 0.05 verworfen.

Konnte die entsprechende Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse verworfen werden, so wurden die Mittelwerte simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren (nach SCHEFFE) unterzogen, um eine statistische Auffälligkeit (p 0.05) zwischen den Mittelwerten der Blutabnahmezeitpunkte 1-6 des Parameters nachzuprüfen.

5.3. Vorzeichentest (92)

Ein Vorzeichentest wurde für jeden Parameter, der im Patientenkollektiv I gemessen wurde, angewendet. Dabei wurden die Meßwerte im arteriellen und im venösen Blut der Patienten verglichen. Der Vorzeichentest prüfte hierbei die Differenz der Größe des Parameters, der im arteriellen (entsprechend Blutabnahmezeitpunkte 3 und 4) und im venösen Blut (Blutabnahmnezeitpunkte 7 und 8) bei jedem Patienten bestimmt wurde, zwischen den Blutabnahmezeitpunkten 3+7 bzw. 4+8. Alpha-Niveau: p=0.05.
Sofern die Vorzeichenteste für den betreffenden Parameter sowohl für die Blutabnahmezeitpunkte 3+7 als auch 4+8 keine statistischen Auffälligkeiten zwischen den gemessenen venösen und arteriellen Mittelwerten ergaben, wurde angenommen, daß die Meßwerte im venösen Blut denen im arteriellen entsprechen und somit ein Vergleich der arteriellen Meßwerte des Kollektives I mit denen des Kollektives II gerechtfertigt ist. Daraufhin wurden die folgenden statistischen Untersuchungsverfahren (5.4-5.7) durchgeführt.

5.4. Multivariate Varianzanalyse und simultane Einzeltests mit Intervallverfahren für Patientenkollektiv I und II (93,170)

Für jeden Parameter wurde in der Patientengruppe I und II eine multivariate Varianzanalyse (Zweistichprobenfall) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 durchgeführt. Die Nullhypothese lautete dabei: Die Mittelwerte des Parameters sind während der verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in beiden Patientenkollektiven gleich. Die Nullhypothese wurde bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von p 0.025 verworfen. Da die Meßdaten der Patientengruppe I zweimal multivariaten statistischen Tests unterzogen wurde, war das Alpha-Niveau auf p=0.025 festgesetzt worden (Multiples Testen im Sinne von BONFERRONI).

Konnte die entsprechende Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse verworfen werden, so wurden die Mittelwerte simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren (nach SCHEFFE) unterworfen, um eine statistische Auffälligkeit (p 0,025) zwischen den Mittelwerten der Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6, die sich in Patientengruppe I und II jeweils entsprechen, nachzuprüfen.

5.5. Profilanalyse (93,170)

Die zeitlichen Profile der jeweiligen Parameter in Patientenkollektiv I und II wurden durch eine Profilanalyse miteinander verglichen. Erste Hypothese: Die Profile beider Gruppen sind paralell (Die Mittelwertsvektoren der beiden Gruppen sind gleich). Zweite Hypothese : Die Profile liegen auf dem gleichen Level. Dritte Hypothese: Die Mittelwerte der Parameter sind gleich (unter Zusammenfassung der beiden Gruppen). Als Alpha-Niveau war p=0.05 festgelegt.
Konnte die erste Hypothese der Profilanalyse verworfen werden, so wurden für die beiden Patientengruppen jeweils getrennt multivariate Varianzanalysen (Einstichprobenfall) durchgeführt (Siehe 5.6. und 5.7.).

5.6. Multivariate Varianzanalyse und simultane Einzeltests mit Intervallverfahren für Patientenkollektiv I (93,170)

Für jeden Parameter wurde in der Patientengruppe I eine multivariate Varianzanalyse (Einstichprobenfall) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 durchgeführt. Die Nullhypothese lautete dabei: Die Mittelwerte des Parameters sind während der verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten gleich. Die Nullhypothese wurde bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von p 0.025 verworfen. Dabei wurden die

Meßdaten der Patienten zweimal getestet (Multiples Testen im Sinne von BONFERRONI).
Konnte die entsprechende Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse verworfen werden, so wurden die Mittelwerte simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren (nach SCHEFFE) unterworfen, um eine statistische Auffälligkeit (p 0.025) zwischen den Mittelwerten der Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 des Parameters nachzuprüfen.

5.7. Multivariate Varianzanalyse und simultane Einzeltests mit Intervallverfahren für Patientenkollektiv II (93,170)

Für jeden Parameter wurde in der Patientengruppe II eine multivariate Varianzanalyse (Einstichprobenfall) für die Blutabnamezeitpunkte 1,2,4,5,6, durchgeführt. Die Nullhypothese lautete dabei: Die Mittelwerte des Parameters sind während der verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten gleich. Die Nullhypothese wurde bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von p 0.05 verworfen.
Konnte die entsprechende Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse verworfen werden, so wurden die Mittelwerte simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren (nach SCHEFFE) unterworfen, um eine statistische Auffälligkeit (p 0.05) zwischen den Mittelwerten der Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 des Parameters nachzuprüfen.

*Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung (Direktor: Prof. Dr. Selbmann) der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Tübingen. Für die überaus freundliche und sehr kooperative Zusammenarbeit danke ich Frau Pietsch-Breitfeld vielmals.

D) ERGEBNISSE

1. Faktor X

Die Faktor X-Aktivierbarkeit wurde in den Plasmen des Patientenkollektives I (n= 34) und II (n= 28) zu verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten (s.S. 38) mit Hilfe eines chromogenen Substrates bestimmt. (Siehe Material und Methoden)

1.1. Die Mittelwerte der relativen Faktor X-Aktivierbarkeit sowie deren Standardabweichungen mit und ohne Korrektur der Hämodilution sind den Tabellen 6a und 6b zu entnehmen.

In Abbildung 5 werden die Mittelwerte der Faktor X-Aktivierbarkeit in den Plasmen der Patientengruppe I und II sowie deren Standardabweichungen an sechs verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten verglichen.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in %	Standardabweichung in %	Ohne Korrektur d. H. Mittelwerte in %	Standardabw. in %
1)präoperativ	97,68	25,33	97,68	25,33
2)nach Aprot.	97,08	29,44	96,12	29,15
3)30` nach EKZ	93,56	25,88	72,52	20,06
4)vor Ende EKZ	83,40	23,49	64,65	18,21
5)nach "Gerinnungstropf"	81,07	21,00	67,00	17,36
6)24h postoperativ	84,80	22,65	77,80	20,78

Tab. 6a: Faktor X-Aktivierbarkeit in den Plasmen von 34 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv I. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin

1.2. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwerte des Patientenkollektives I konnte verworfen werden ($p<0.05$). Somit sind die Mittelwertsvektoren zu den verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten nicht gleich.

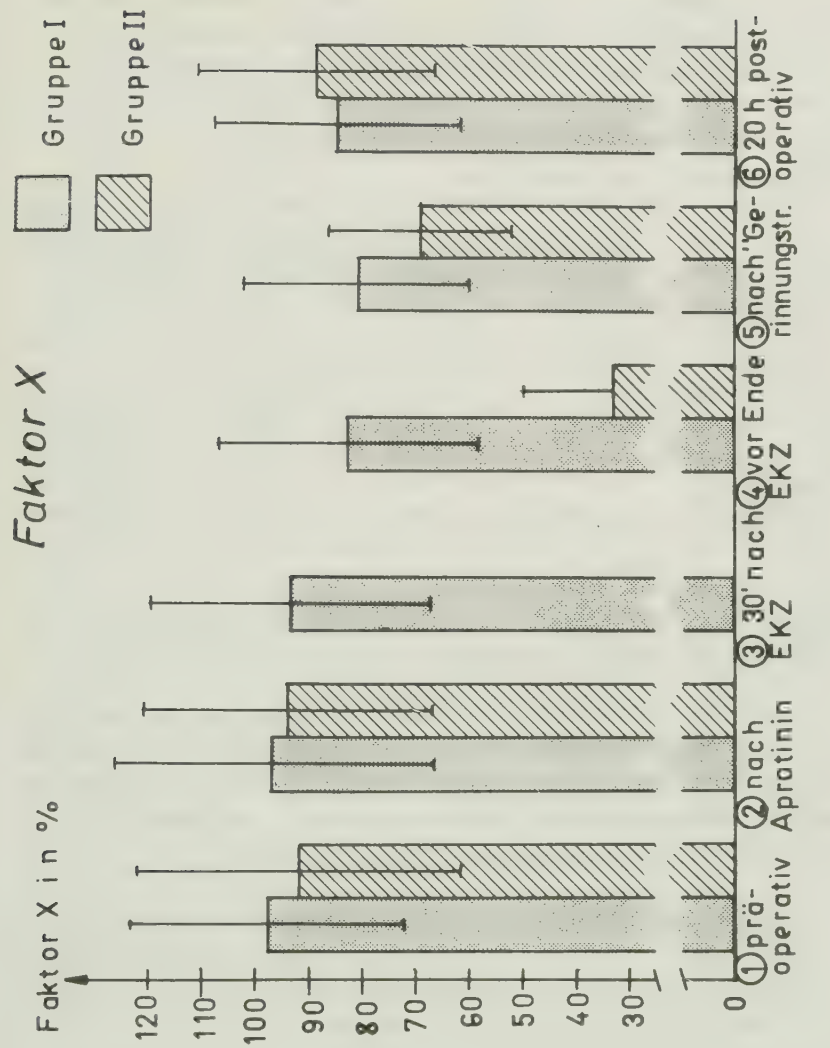

Abb. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Faktor X-Aktivierbarkeit (aus Doppelbestimmungen) in den Plasmen der Patientengruppe I (n= 34) und II (n= 28) zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach einer aortocoronaren Bypassoperation. EKZ= Extrakorporale Zirkulation.

Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren für das Patientenkollektiv I ergaben statistische Auffälligkeiten zwischen folgenden Blutabnahmezeitpunkten (1-6):
1/4, 1/5, 2/4, 2/5, 3/4, 3/5
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in %	Standardabweichung in %	Ohne Korrektur d. H. Mittelwert in %	Standardabw. in %
1)präoperativ	92,14	30,18	92,14	30,18
2)nach Aprot.	93,82	26,76	93,08	26,55
3)30` nach EKZ	-----	-----	------	-----
4)vor Ende EKZ	33,18	16,47	30,25	15,01
5)nach "Gerinnungstropf"	69,29	16,97	64,58	15,82
6)24 h postoperativ	88,75	22,06	86,76	21,56

Tab. 6b: Faktor X-Aktivierbarkeit in den Plasmen von 28 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypassoperation unterzogen. Patientenkollektiv II. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin

1.3. Der Vorzeichentest, der auf die arteriellen und die dazu gehörigen venösen Werte des Patientenkollektives I angewendet wurde, ergab keine statistischen Auffälligkeiten ($p<0.05$) zwischen den Blutabnahmewerten 3 (arteriell) und 7 (venös) sowie 4 (arteriell) und 8 (venös).

1.4. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwertsvektoren der Patientengruppe I und II (Zweistichprobenfall) konnte verworfen werden ($p<0.025$). Damit sind die Mittelwerte der Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 in der Patientengruppe I und II ungleich.
Es ergab sich lediglich für den Blutabnahmezeitpunkt 4 zwischen der Patientengruppe I und II eine statistische Auffälligkeit in den simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ($p<0.025$). Damit entspricht der Mittelwertsvektor zum Blutabnahmezeitpunkt 4 in Patientengruppe I nicht dem

in Gruppe II.

1.5. Die Nullhypothese der Profilanalyse der Gruppen I und II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind bei diesem Alpha-Niveau die Profile beider Gruppen nicht parallel.

1.6. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für die Patientengruppe I konnte verworfen werden ($p<0.025$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe I nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.025$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/4, 1/5, 2/4, 2/5
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

1.7. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe II nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.05$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/4, 1/5, 2/4, 2/5, 4/5, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

2. Antithrombin

Die Antithrombin-Aktivitäten wurden in den Plasmen des Patientenkollektives I (n= 34) und II (n= 28) zu verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten (s.S. 38) mit Hilfe eines chromogenen Substrates bestimmt. (Siehe Material und Metho-

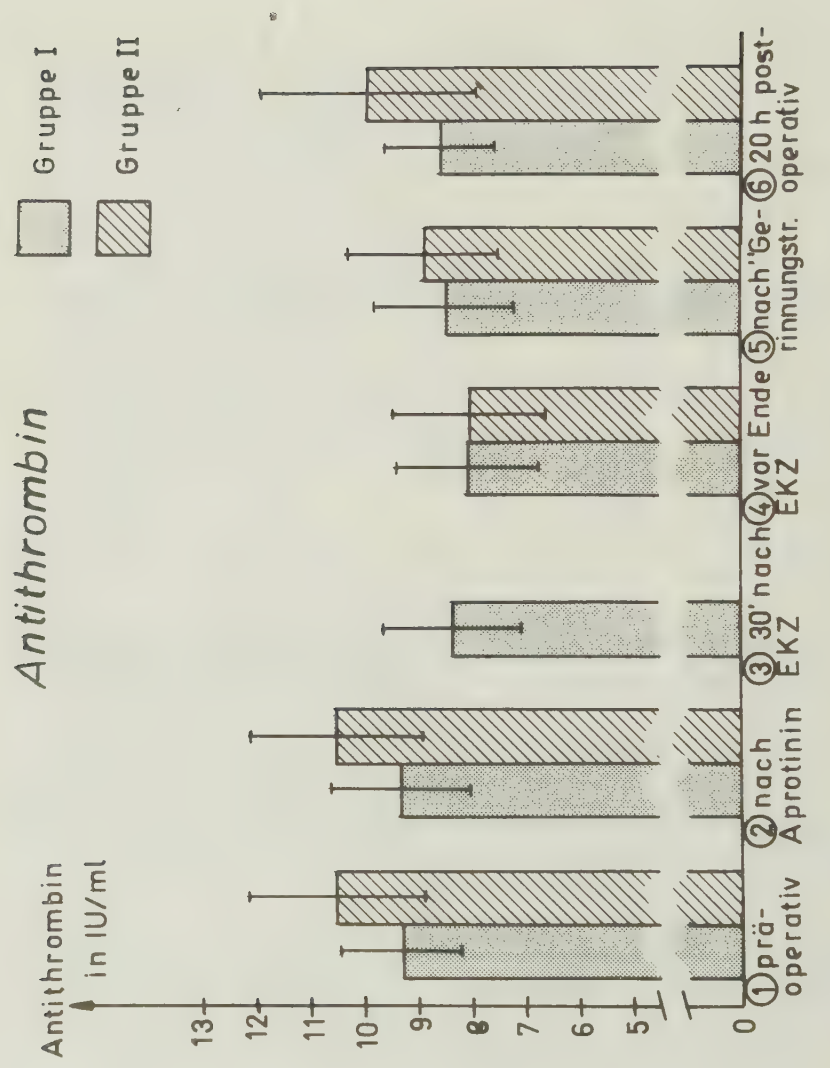

Abb. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Antithrombin-Aktivitäten (aus Doppelbestimmungen) in den Plasmen der Patientengruppe I (n= 34) und II (n= 28) zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach einer aortocoronaren Bypassoperation. EKZ= Extrakorporale Zirkulation.

den)

2.1. Die Mittelwerte der Antithrombin-Aktivität sowie deren Standardabweichungen mit und ohne Korrektur der Hämodilution sin den Tabellen 7a und 7b zu entnehmen.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in IU/ml	Standardabweichung in IU/ml	Ohne Korrektur d.H. Mittelwert in IU/ml	Standardabweichung in IU/ml
1)präoperativ	9,30	1,08	9,30	1,08
2)nach Aprot.	9,30	1,28	9,21	1,27
3)30` nach EKZ	8,34	1,27	6,47	0,99
4)vor Ende EKZ	8,11	1,26	6,29	0,98
5)nach "Gerinnungstropf"	8,46	1,29	6,99	1,07
6)24 h postoperativ	8,59	1,01	7,88	0,93

Tab. 7a: Antithrombin-Aktivität in den Plasmen von 34 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv I. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin

In der Abbildung 6 werden die Mittelwerte der Antithrombin-Aktvitäten in den Plasmen der Patientengruppe I und II sowie deren Standardabweichungen an sechs verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten verglichen.

2.2. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwerte des Patientenkollektives I konnte verworfen werden ($p<0.05$). Somit sind die Mittelwertsvektoren zu den verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren für das Patientenkollektiv I ergaben statistische Auffälligkeiten zwischen folgenden Blutabnahmezeitpunkten (1-6):
1/3, 1/4, 1/5, 2/3, 2/4, 2/5
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

2.3. Der Vorzeichentest, der auf die arteriellen und die dazu gehörigen venösen Werte des Patientenkollektives I

angewendet wurde, ergab keine statistischen Auffälligkeiten ($p<0.05$) zwischen den Blutabnahmewerten 3 (arteriell) und 7 (venös) sowie 4 (arteriell) und 8 (venös).

2.4. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwertsvektoren der Patientengruppe I und II (Zweistichprobenfall) konnte verworfen werden ($p<0.025$). Damit sind die Mittelwerte der Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 in der Patientengruppe I und II ungleich.
Es ergab sich lediglich für den Blutabnahmezeitpunkt 1 und 6 zwischen der Patientengruppe I und II eine statistische Auffälligkeit in den simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ($p<0.025$). Damit entspricht der Mittelwertsvektor zum Blutabnahmezeitpunkt 1 bzw. 6 in Patientengruppe I nicht dem in Gruppe II.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in IU/ml	Mit Korrektur d. H. Standardabweichung in IU/ml	Ohne Korrektur d. H. Mittelwert in IU/ml	Ohne Korrektur d. H. Standardabweichung in IU/ml
1)präoperativ	10,53	1,63	10,53	1,63
2)nach Aprot.	10,48	1,56	10,40	1,55
3)30` nach EKZ	-----	----	-----	----
4)vor Ende EKZ	8,07	1,40	7,36	1,28
5)nach "Gerinnungstropf"	8,90	1,40	8,30	1,31
6)24 h postoperativ	10,09	2,05	9,86	2,00

Tab. 7b: Antithrombin-Aktivität in den Plasmen von 28 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv II. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin

2.5. Die Nullhypothese der Profilanalyse der Gruppen I und II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind bei diesem Alpha-Niveau die Profile beider Gruppen nicht parallel.

2.6. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv I konnte verworfen werden ($p < 0.025$). Damit sind

die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe I nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.025$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/4, 1/5, 1/6, 2/4, 2/5
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

2.7. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe II nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.05$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/4, 1/5, 2/4, 2/5, 4/5, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkte verschieden.

3. Plasminogen

Die Plasminogen-Aktivierbarkeit wurden in den Plasmen des Patientenkollektives I (n= 34) und II (n= 28) zu verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten (s.S. 38) mit Hilfe eines chromogenen Substrates bestimmt. (Siehe Material und Methoden)
3.1. Die Mittelwerte der Plasminogenaktivierbarkeit sowie deren Standardabweichungen mit und ohne Korrektur der Hämodilution sind den Tabellen 8a und 8b zu entnehmen.
In der Abbildung 7 werden die Mittelwerte der Plasminogenaktivierbarkeit in den Plasmen der Patientengruppe I und II sowie deren Standardabweichungen an sechs verschiedenen Blutabnahmenzeitpunkten verglichen.

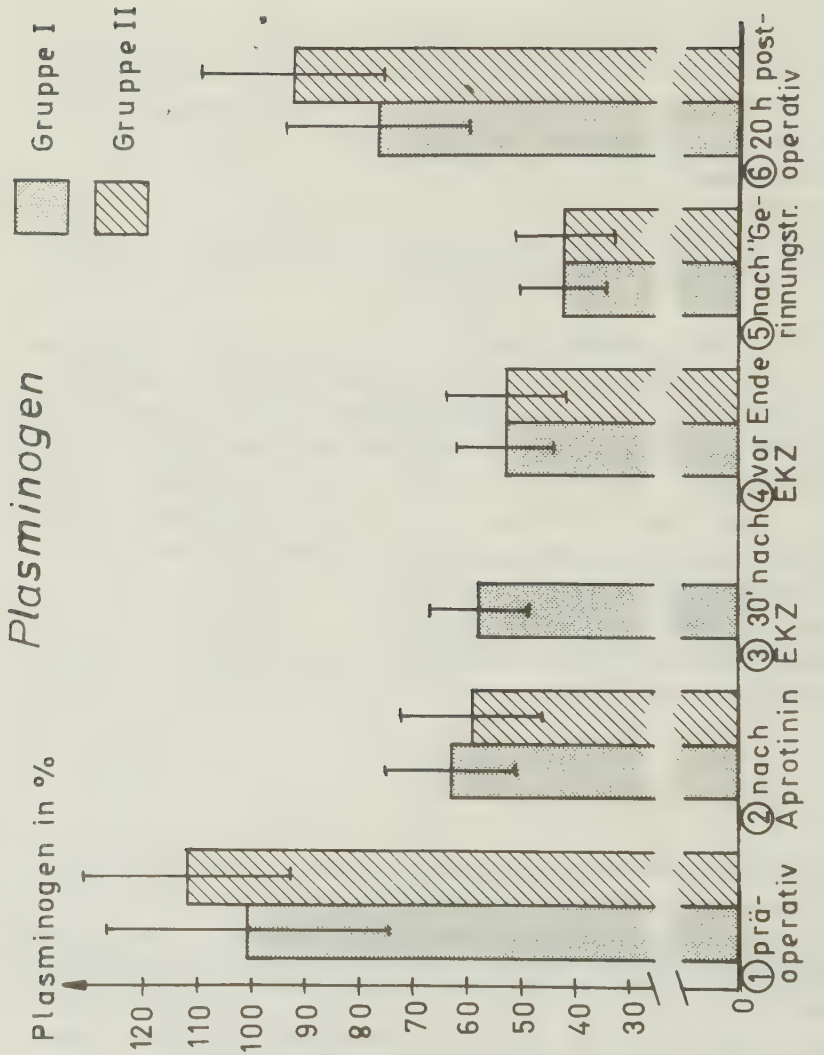

Abb. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasminogenaktivierbarkeit (aus Doppelbestimmungen) in den Plasmen der Patientengruppe I (n= 34) und II (n= 18) zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach einer aortocoronaren Bypassoperation. EKZ= Extrakorporale Zirkulation.

3.2. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwerte des Patientenkollektives I konnte verworfen werden ($p<0.05$). Somit sind die Mittelwertsvektoren zu den verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten nicht gleich. Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren für das Patientenkollektiv I ergaben statistische Auffälligkeiten zwischen folgenden Blutabnahmezeitpunkten (1-6):
1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 2/4, 2/5, 2/6, 3/4, 3/5, 3/6, 4/5, 4/6, 5/6.
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

	Mit Korrektur d. H.		Ohne Korrektur d.H.	
Blutabnahme-zeitpunkte	Mittel-werte in %	Standardab-weichung in %	Mittel-wert in %	Standardab-w. in %
1)präoperativ	101,09	25,55	101,09	25,55
2)nach Aprot.	62,74	11,81	62.12	11,69
3)30` nach EKZ	57,71	9,44	44,74	7,32
4)vor Ende EKZ	52,81	8,81	40,94	6,83
5)nach "Gerinnungstropf"	42,21	7,65	34,88	6,32
6)24 h post-operativ	76,88	16,81	70,53	15,42

Tab. 8a: Plasminogen-Aktivierbarkeit in den Plasmen von 34 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv I. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin

3.3. Der Vorzeichentest, der auf die arteriellen und die dazu gehörigen venösen Werte des Patientenkollektives I angewendet wurde, ergab keine statistischen Auffälligkeiten ($p<0.05$) zwischen den Blutabnahmewerten 3 (arteriell) und 7 (venös) sowie 4 (arteriell) und 8 (venös).

3.4. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwertsvektoren der Patientengruppe I und II (Zweistichprobenfall) konnte verworfen werden ($p<0.025$). Damit sind die Mittelwerte der Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 in der Patientengruppe I und II ungleich.

Es ergab sich lediglich für den Blutabnahmezeitpunkt 6 zwischen der Patientengruppe I und II eine statistische Auffälligkeit in den simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ($p<0.025$). Damit entspricht der Mittelwertsvektor zum Blutabnahmezeitpunkt 6 in Patientengruppe I nicht dem in Gruppe II.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in %	Standardabweichung in %	Ohne Korrektur d. H. Mittelwert in %	Standardabw. in %
1)präoperativ	111,96	19,49	111,96	19,49
2)nach Aprot.	58,93	12,97	58,46	12,87
3)30` nach EKZ	-----	-----	------	-----
4)vor Ende EKZ	52,54	10,99	47,89	10,02
5)nach "Gerinnungstropf"	41,77	8,72	38,93	8,13
6)24 h postoperativ	93,35	16,66	91,25	16,29

Tab. 8b: Plasminogen-Aktivierbarkeit in den Plasmen von 28 Patienten, die sich einer aortocoronaren BypassOperation unterzogen. Patientenkollektiv II. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin

3.5. Die Nullhypothese der Profilanalyse der Gruppen I und II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind bei diesem Alpha-Niveau die Profile beider Gruppen nicht parallel.

3.6. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv I konnte verworfen werden ($p < 0.025$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe I nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.025$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/2, 1/4, 1/5, 1/6, 2/4, 2/5, 2/6, 4/5, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

3.7. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe II nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.05$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/2, 1/4, 1/5, 1/6, 2/4, 2/5, 2/6, 4/5, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

4. Antiplasmin

Die Antiplasmin-Aktivitäten wurden in den Plasmen des Patientenkollektives I (n= 34) und II (n= 28) zu verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten (s.S. 38) mit Hilfe eines chromogenen Substrates bestimmt. (Siehe Material und Methoden)

4.1. Die Mittelwerte der Antiplasmin-Aktivitäten sowie deren Standardabweichungen mit und ohne Korrektur der Hämodilution sind den Tabellen 9a und 9b zu entnehmen.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in %	Standardabweichung in %	Ohne Korrektur d. H. Mittelwert in %	Standardabw. in %
1)präoperativ	132,35	11,05	132,35	11,05
2)nach Aprot.	139,62	9,28	138,23	9,19
3)30` nach EKZ	153,40	14,58	118,92	11,30
4)vor Ende EKZ	159,32	16,80	123,50	13,02
5)nach "Gerinnungstropf"	163,21	13,16	134,88	10,88
6)24 h postoperativ	147,89	9,57	135,68	8,78

Tab. 9a: Antiplasmin-Aktivität in den Plasmen von 34 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv I. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin

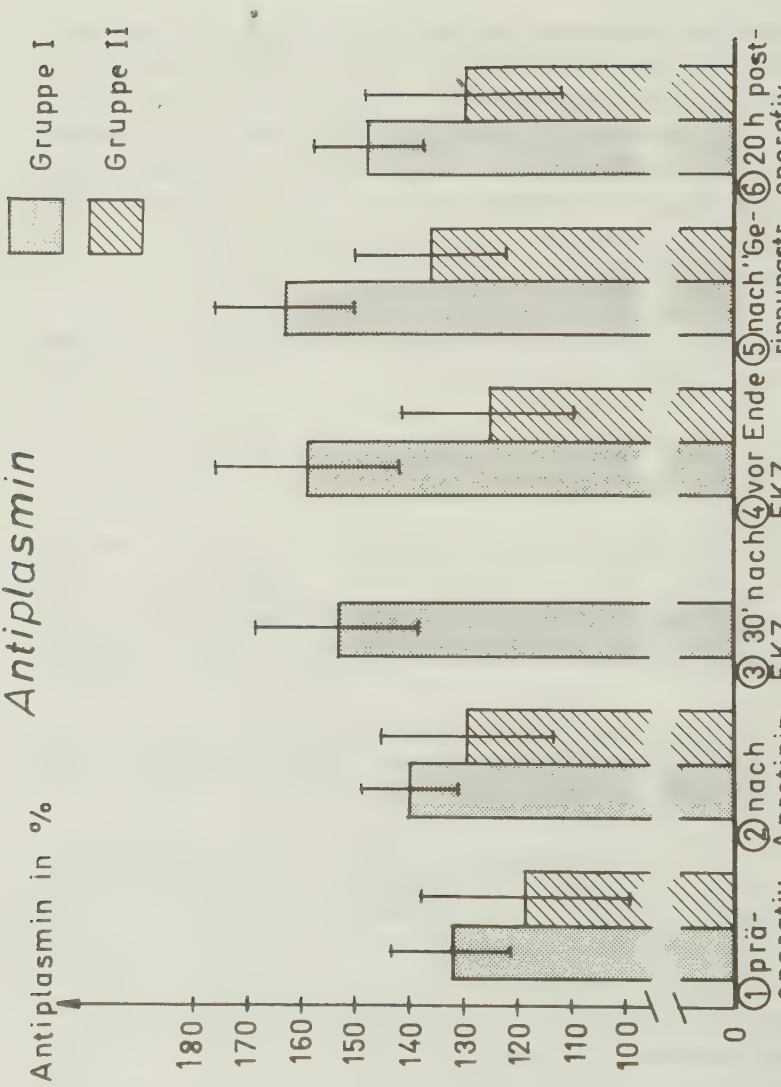

Abb. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Antiplasmin-Aktivitäten (aus Doppelbestimmungen) in den Plasmen der Patientengruppe I (n= 34) und II (n= 28) zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach einer aortocoronaren Bypassoperation. EKZ= Extrakorporale Zirkulation.

In der Abbildung 8 werden die Mittelwerte der relativen Antiplasmin-Aktvitäten in den Plasmen der Patientengruppe I und II sowie deren Standardabweichungen an sechs verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten verglichen.

4.2. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwerte des Patientenkollektives I konnte verworfen werden ($p<0.05$). Somit sind die Mittelwertsvektoren zu den verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren für das Patientenkollektiv I ergaben statistische Auffälligkeiten zwischen folgenden Blutabnahmezeitpunkten (1-6):
1/2, 1/3, 1/4, 1/5,1/6, 2/3, 2/4,2/5, 2/6, 3/5, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

4.3. Der Vorzeichentest, der auf die arteriellen und die dazu gehörigen venösen Werte des Patientenkollektives I angewendet wurde, ergab keine statistischen Auffälligkeiten ($p<0.05$) zwischen den Blutabnahmewerten 3 (arteriell) und 7 (venös) sowie 4 (arteriell) und 8 (venös).

Blutabnahme-zeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittel-werte in %	Standardab-weichung in %	Ohne Korrektur d. H. Mittel-wert in %	Standardab-w. in %
1)präoperativ	118,11	18,73	118,11	18,73
2)nach Aprot.	128,74	16,37	127,72	16,24
3)30` nach EKZ	-----	-----	------	-----
4)vor Ende EKZ	125,37	15,49	114,28	14,12
5)nach "Gerin-nungstropf"	135,77	14,27	126,53	13,30
6)24 h post-operativ	130,32	18,38	127,39	17,97

Tab. 9b: Antiplasmin-Aktivität in den Plasmen von 28 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv II. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin.

4.4. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwertsvektoren der Patientengruppe I und II (Zweistichprobenfall) konnte verworfen werden ($p<0.025$). Damit sind die Mittelwerte der Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 in der Patientengruppe I und II ungleich.
Es ergaben sich für die Blutabnahmezeitpunkte 1, 4, 5, 6 zwischen der Patientengruppe I und II statistische Auffälligkeiten in den simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ($p<0.025$). Damit entspricht der Mittelwertsvektor zu den Blutabnahmezeitpunkten 1, 4, 5, 6 in Patientengruppe I nicht denen in Gruppe II.

4.5. Die Nullhypothese der Profilanalyse der Gruppen I und II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind bei diesem Alpha-Niveau die Profile beider Gruppen nicht parallel.

4.6. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv I konnte verworfen werden ($p < 0.025$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe I nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.025$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/2, 1/4, 1/5, 1/6, 2/4, 2/5, 2/6, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

4.7. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe II nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.05$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/2, 1/5, 4/5

Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

5. Zink

Die Zinkkonzentrationen wurden in den Plasmen des Patientenkollektives I (n= 34) und II (n= 25) zu verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten (s.S. 38) mit Hilfe eines Atomabsorptionsspektrophotometers bestimmt. (Siehe Material und Methoden)

5.1. Die Mittelwerte der Zinkkonzentrationen sowie deren Standardabweichungen mit und ohne Korrektur der Hämodilution sind den Tabellen 10a und 10b zu entnehmen.

In der Abbildung 9 werden die Mittelwerte der Zinkkonzentrationen in den Plasmen der Patientengruppe I und II sowie deren Standardabweichungen an sechs verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten verglichen.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in µg/dl	Standardabweichung in µg/dl	Ohne Korrektur d. H. Mittelwert in µg/dl	Standardabw. in µg/dl
1)präoperativ	78,99	9,89	87,77	10,99
2)nach Aprot.	72,18	10,87	79,40	11,96
3)30` nach EKZ	78,95	11,30	68,00	9,73
4)vor Ende EKZ	90,39	11,60	77,86	9,99
5)nach "Gerinnungstropf"	92,59	14,30	85,02	13,13
6)24 h postoperativ	59,79	14,34	60,94	14,62

Tab. 10a: Zinkkonzentrationen in den Plasmen von 34 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv I. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin.

5.2. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwerte des Patientenkollektives I konnte verworfen werden ($p<0.05$). Somit sind die Mittelwertsvektoren zu den verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten nicht gleich.

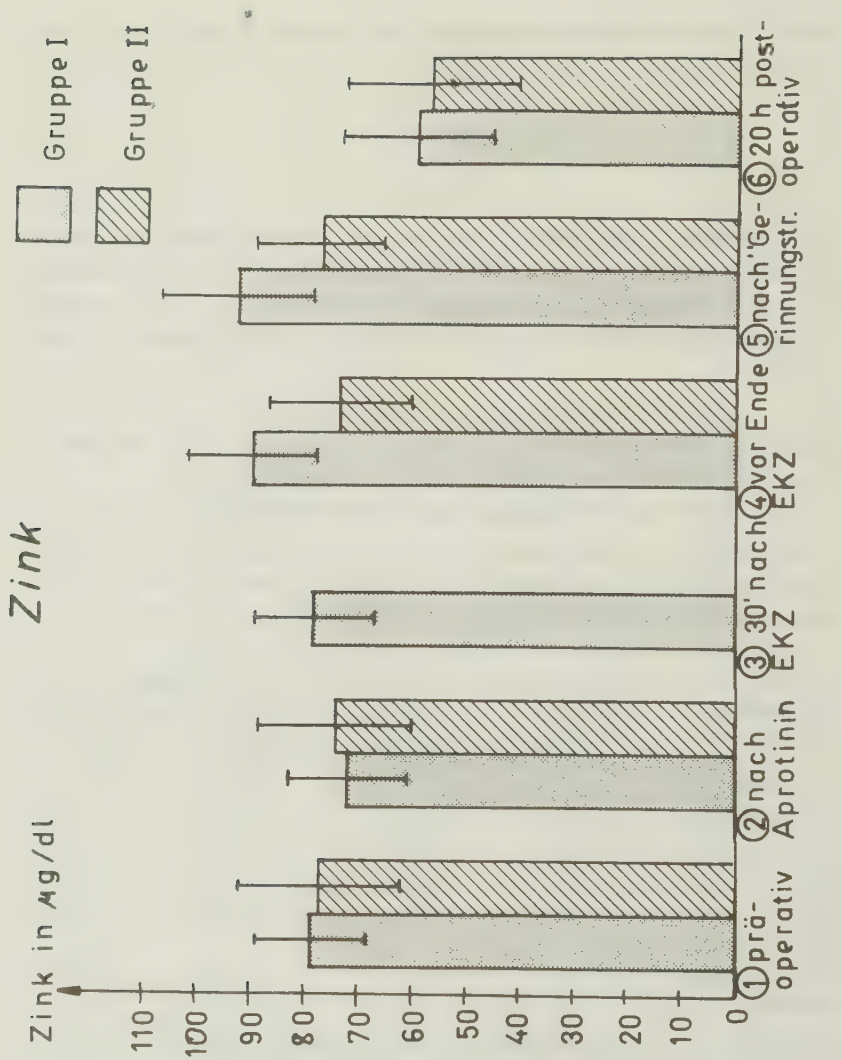

Abb. 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Zinkkonzentrationen (aus Doppelbestimmungen) in den Plasmen der Patientengruppe I (n= 34) und II (n= 25) zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach einer aortocoronaren Bypassoperation. EKZ= Extrakorporale Zirkulation.

Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren für das Patientenkollektiv I ergaben statistische Auffälligkeiten zwischen folgenden Blutabnahmezeitpunkten (1-6):
1/2, 1/4, 1/5, 1/6, 2/3, 2/4, 2/5, 2/6, 3/4, 3/5, 3/6, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

5.3. Der Vorzeichentest, der auf die arteriellen und die dazu gehörigen venösen Werte des Patientenkollektives I angewendet wurde, ergab keine statistischen Auffälligkeiten ($p<0.05$) zwischen den Blutabnahmewerten 3 (arteriell) und 7 (venös) sowie 4 (arteriell) und 8 (venös).

	Mit Korrektur d. H.		Ohne Korrektur d. H.	
Blutabnahmezeitpunkte	Mittelwerte in µg/dl	Standardabweichung in µg/dl	Mittelwert in µg/dl	Standardabw. in µg/dl
1)präoperativ	76,80	14,72	85,33	16,36
2)nach Aprot.	74,11	13,61	81,69	15,00
3)30` nach EKZ	-----	-----	------	-----
4)vor Ende EKZ	73,68	12,52	74,63	12,68
5)nach "Gerinnungstropf"	77,39	11,93	80,14	12,36
6)24 h postoperativ	57,00	16,34	61,91	17,74

Tab. 10b: Zinkkonzentrationen in den Plasmen von 25 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv II. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin.

5.4. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwertsvektoren der Patientengruppe I und II (Zweistichprobenfall) konnte verworfen werden ($p<0.025$). Damit sind die Mittelwerte der Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 in der Patientengruppe I und II ungleich.
Es ergaben sich lediglich für die Blutabnahmezeitpunkte 4 und 5 zwischen der Patientengruppe I und II eine statistische Auffälligkeit in den simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ($p<0.025$). Damit entsprechen die Mittel-

wertsvektoren zu den Blutabnahmezeitpunkten 4 und 5 in Patientengruppe I nicht denen in Gruppe II.

5.5. Die Nullhypothese der Profilanalyse der Gruppen I und II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind bei diesem Alpha-Niveau die Profile beider Gruppen nicht parallel.

5.6. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv I konnte verworfen werden ($p < 0.025$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe I nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.025$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/2, 1/4, 1/5, 1/6, 2/4, 2/5, 2/6, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

5.7. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe II nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.05$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/6, 2/6, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

6. Kupfer

Die Kupferkonzentrationen wurden in den Plasmen des Patientenkollektives I (n= 34) und II (n= 28) zu verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten (s.S. 38) mit Hilfe eines Atomab-

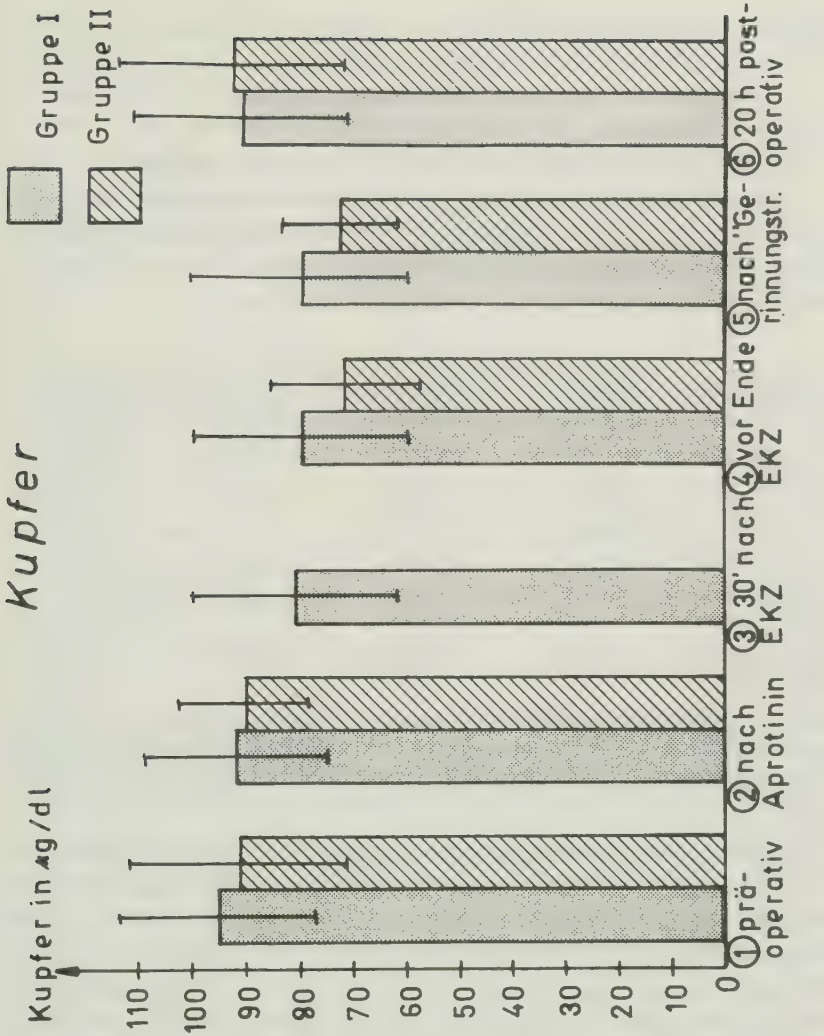

Abb. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kupferkonzentrationen (aus Doppelbestimmungen) in den Plasmen der Patientengruppe I (n= 34) und II (n= 25) zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach einer aortocoronaren Bypassoperation. EKZ= Extrakorporale Zirkulation.

sorptionsspektrophotometers bestimmt. (Siehe Material und Methoden)

6.1. Die Mittelwerte der Kupferkonzentrationen sowie deren Standardabweichungen mit und ohne Korrektur der Hämodilution sind den Tabellen 11a und 11b zu entnehmen.
In der Abbildung 10 werden die Mittelwerte der Kupferkonzentrationen in den Plasmen der Patientengruppe I und II sowie deren Standardabweichungen an sechs verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten dargestellt.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in µg/dl	Standardabweichung in µg/dl	Ohne Korrektur d. H. Maximalwert in µg/dl	Minimalwert in µg/dl
1)präoperativ	94,88	18,10	105,42	20,11
2)nach Aprot.	91,61	17,05	100,78	18,76
3)30` nach EKZ	80,66	18,46	69,47	15,90
4)vor Ende EKZ	80,44	19,56	69,29	16,84
5)nach "Gerinnungstropf"	80,07	20,00	73,52	18,37
6)24 h postoperativ	91,30	19,56	93,07	19,94

Tab. 11a: Kupferkonzentrationen in den Plasmen von 34 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv I. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin.

6.2. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwerte des Patientenkollektives I konnte verworfen werden ($p<0.05$). Somit sind die Mittelwertsvektoren zu den verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren für das Patientenkollektiv I ergaben statistische Auffälligkeiten zwischen folgenden Blutabnahmezeitpunkten (1-6):
1/2, 1/3, 1/4, 1/5,2/3, 2/4,2/5, 3/6, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

6.3. Der Vorzeichentest, der auf die arteriellen und die dazu gehörigen venösen Werte des Patientenkollektives I

angewendet wurde, ergab keine statistischen Auffälligkeiten ($p<0.05$) zwischen den Blutabnahmewerten 3 (arteriell) und 7 (venös) sowie 4 (arteriell) und 8 (venös).

6.4. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwertsvektoren der Patientengruppe I und II (Zweistichprobenfall) konnte nicht verworfen werden ($p>0.025$). Damit sind die Mittelwerte der Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 in der Patientengruppe I und II gleich.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in µg/dl	Standardabweichung in µg/dl	Ohne Korrektur d. H. Mittelwert in µg/dl	Standardabw. in µg/dl
1)präoperativ	91,12	19,87	101,24	22,08
2)nach Aprot.	90,40	12,63	99,64	13,92
3)30` nach EKZ	-----	-----	------	-----
4)vor Ende EKZ	72,27	14,04	73,20	14,22
5)nach "Gerinnungstropf"	73,14	10,61	75,73	10,99
6)24 h postoperativ	93,18	20,79	101,21	22,58

Tab. 11b: Kupferkonzentrationen in den Plasmen von 25 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv II. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin

6.5. Die erste Nullhypothese der Profilanalyse der Gruppen I und II konnte nicht verworfen werden ($p>0.05$). Damit sind bei diesem Alpha-Niveau die Profile beider Gruppen parallell. Auch die zweite Nullhypothese der Profilanalyse konnte nicht verworfen werden. Somit liegen die Profile beider Patientenkollektive auf dem selben Niveau (Equal-Condition-Level-Test). Die dritte Nullhypothese der Profilanalyse konnte nicht verworfen werden. So sind die Mittelwertevektoren in beiden Gruppen zusammengefaßt nicht gleich (Equal-Response-Means under the two conditions).
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben für die zusammengefaßten Mittelwertsvektoren der Patientengruppe I und II für folgende Blutabnahmezeitpunkte stati-

stische Aufälligkeiten:
1/4, 1/5, 2/4, 2/5, 4/6, 5/6

6.6. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv I konnte verworfen werden ($p < 0.025$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe I nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.025$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/2, 1/4, 1/5, 2/4, 2/5, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

6.7. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe II nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.05$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/4, 1/5, 2/4, 2/5, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

7. Magnesium

Die Magnesiumkonzentrationen wurden in den Plasmen des Patientenkollektives I (n= 34) und II (n= 27) zu verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten (s.S. 38) mit Hilfe eines Atomabsorptionsspektrophotometers bestimmt. (Siehe Material und Methoden)
7.1. Die Mittelwerte der Magnesiumkonzentrationen sowie deren Standardabweichungen mit und ohne Korrektur der Hämo-

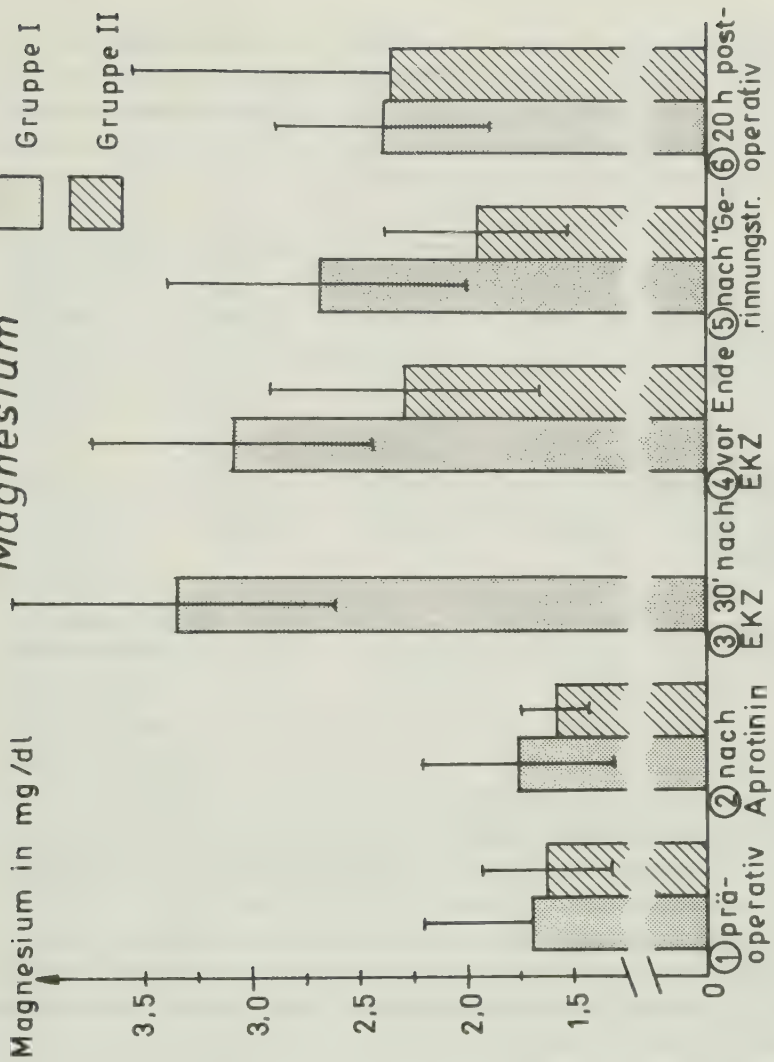

Abb. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Magnesiumkonzentrationen (aus Doppelbestimmungen) in den Plasmen der Patientengruppe I (n= 34) und II (n= 27) zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach einer aorto-coronaren Bypassoperation. EKZ= Extrakorporale Zirkulation.

dilution sind den Tabellen 12a und 12b zu entnehmen.
In der Abbildung 11 werden die Mittelwerte der Magnesiumkonzentrationen in den Plasmen der Patientengruppe I und II sowie deren Standardabweichungen an sechs verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten dargestellt.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in mg/dl	Standardabweichung in mg/dl	Ohne Korrektur d. H. Mittelwert in mg/dl	Standardabw. in mg/dl
1)präoperativ	1,69	0,52	1,88	0,60
2)nach Aprot.	1,77	0,43	1,94	0,48
3)30` nach EKZ	3,34	0,78	2,88	0,68
4)vor Ende EKZ	3,11	0,66	2,68	0,57
5)nach "Gerinnungstropf"	2,71	0,70	2,49	0,64
6)24 h postoperativ	2,41	0,51	2,46	0,52

Tab. 7a: Magnesiumkonzentrationen in den Plasmen von 34 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv I. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin.

7.2. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwerte des Patientenkollektives I konnte verworfen werden ($p<0.05$). Somit sind die Mittelwertsvektoren zu den verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren für das Patientenkollektiv I ergaben statistische Auffälligkeiten zwischen folgenden Blutabnahmezeitpunkten (1-6):
1/3, 1/4, 1/5,1/6, 2/3, 2/4,2/5, 2/6, 3/5, 3/6, 4/5, 4/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkte verschieden.

7.3. Der Vorzeichentest, der auf die arteriellen und die dazu gehörigen venösen Werte des Patientenkollektives I angewendet wurde, ergab keine statistischen Auffälligkeiten ($p<0.05$) zwischen den Blutabnahmewerten 3 (arteriell) und 7 (venös) sowie 4 (arteriell) und 8 (venös).

7.4. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwertsvektoren der Patientengruppe I und II (Zweistichprobenfall) konnte verworfen werden ($p<0.025$). Damit sind die Mittelwerte der Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 in der Patientengruppe I und II ungleich.
Es ergaben sich lediglich für die Blutabnahmezeitpunkte 4 und 5 zwischen der Patientengruppe I und II statistische Auffälligkeit in den simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ($p<0.025$). Damit entsprechen die Mittelwertsvektoren zu den Blutabnahmezeitpunkten 4 und 5 in Patientengruppe I nicht denen in Gruppe II.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in mg/dl	Mit Korrektur d. H. Standardabweichung in mg/dl	Ohne Korrektur d. H. Mittelwert in mg/dl	Ohne Korrektur d. H. Standardabw. in mg/dl
1)präoperativ	1,62	0,31	1,80	0,34
2)nach Aprot.	1,58	0,14	1,74	0,16
3)30` nach EKZ	----	----	----	----
4)vor Ende EKZ	2,31	0,62	2,34	0,63
5)nach "Gerinnungstropf"	1,96	0,43	2,03	0,44
6)24 h postoperativ	2,40	1,20	2,61	1,30

Tab.12b: Magnesiumkonzentrationen in den Plasmen von 27 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv II. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin.

7.5. Die Nullhypothese der Profilanalyse der Gruppen I und II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind bei diesem Alpha-Niveau die Profile beider Gruppen nicht paralell.

7.6. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv I konnte verworfen werden ($p < 0.025$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe I nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.025$) für die

Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/4, 1/5, 1/6, 2/4, 2/5, 2/6, 4/5, 4/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

7.7. Die Nullhypothese für die multivariate Varianzanalyse für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6 für das Patientenkollektiv II konnte verworfen werden ($p<0.05$). Damit sind die Mittelwertsvektoren für die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte in der Patientengruppe II nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren ergaben folgende statistische Auffälligkeiten ($p<0.05$) für die Blutabnahmezeitpunkte 1,2,4,5,6:
1/4, 2/4, 2/5, 4/5
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

8. Calcium

Die Calciumkonzentrationen wurden in den Plasmen des Patientenkollektives I (n= 34) zu verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten (s.S. 38) mit Hilfe eines Atomabsorptionsspektrophotometers bestimmt. (Siehe Material und Methoden)
8.1. Die Mittelwerte der Calciumkonzentrationen sowie deren Standardabweichungen mit und ohne Korrektur der Hämodilution sind der Tabelle 13 zu entnehmen.
In der Abbildung 13 werden die Mittelwerte der Calciumkonzentrationen in den Plasmen der Patientengruppe I und deren Standardabweichungen an sechs verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten dargestellt.

8.2. Die Nullhypothese der multivariaten Varianzanalyse für die Mittelwerte des Patientenkollektives I konnte verworfen werden ($p<0.05$). Somit sind die Mittelwertsvektoren zu den verschiedenen Blutabnahmezeitpunkten nicht gleich.
Die simultanen Einzeltests mit Intervallverfahren für das

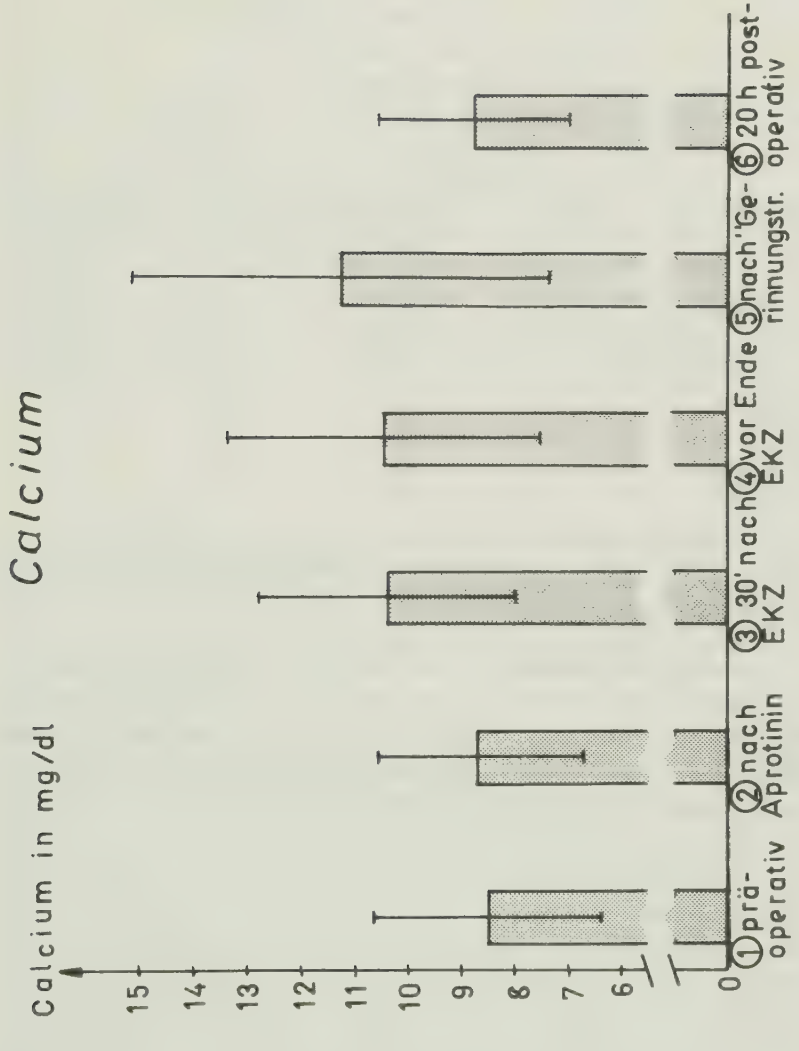

Abb. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Calciumkonzentrationen (aus Doppelbestimmungen) in den Plasmen der Patientengruppe I (n= 34) zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach einer aortocoronaren Bypassoperation. EKZ= Extrakorporale Zirkulation.

Patientenkollektiv I ergaben statistische Auffälligkeiten zwischen folgenden Blutabnahmezeitpunkten (1-6):
1/3, 1/4, 1/5, 2/3, 2/4, 2/5, 3/6, 4/6, 5/6
Somit sind die Mittelwertsvektoren dieser Paare von Blutabnahmezeitpunkten verschieden.

Blutabnahmezeitpunkte	Mit Korrektur d. H. Mittelwerte in mg/dl	Standardabweichung in mg/dl	Ohne Korrektur d. H. Mittelwert in mg/dl	Standardabw. in mg/dl
1)präoperativ	8,49	2,10	9,43	2,33
2)nach Aprot.	8,73	1,86	9,60	2,04
3)30` nach EKZ	10,36	2,44	8,92	2,10
4)vor Ende EKZ	10,34	2,85	8,91	2,46
5)nach "Gerinnungstropf"	11,29	3,88	10,37	3,57
6)24 h postoperativ	8,83	1,83	9,00	1,87

Tab.13: Calciumkonzentrationen in den Plasmen von 34 Patienten, die sich einer aortocoronaren Bypass-Operation unterzogen. Patientenkollektiv I. EKZ = Extrakorporale Zirkulation. Aprot. = Aprotinin.

8.3. Der Vorzeichentest, der auf die arteriellen und die dazu gehörigen venösen Werte des Patientenkollektives I angewendet wurde, ergab keine statistischen Auffälligkeiten ($p<0.05$) zwischen den Blutabnahmewerten 3 (arteriell) und 7 (venös) sowie 4 (arteriell) und 8 (venös).

E) DISKUSSION

Da alle Vorzeichenteste (s.S. 48) für die Blutabnahmezeitpunkte 3 und 7 bzw. 4 und 8 für sämtliche gemessenen Parameter keine statistischen Auffälligkeiten zwischen den gemessenen arteriellen und venösen Mittelwerten des Patientenkollektives I ergaben, wurde in der Untersuchung angenommen, daß die Meßwerte der verschiedenen Parameter im venösen Blut denen im arteriellen Blut entsprechen. Somit wurde ein Vergleich der arteriellen Werte des Kollektives I mit den venösen Werten des Kollektives II als gerechtfertigt angesehen.

1. Faktor X

1.1. Patientenkollektiv I

1.1.1. Verlauf der Faktor X-Aktivierbarkeit unter Korrektur der Hämodilution

Die Faktor X-Aktivierbarkeit vor Injektion von Aprotinin unterscheidet sich nicht von dem Wert nach Aprotiningabe (97,7%; 97,1%), was In-Vitro-Untersuchungen entspricht (94). Unter dem Einfluß der extrakorporalen Zirkulation und der Heparinisierung kommt es zum Abfall der Aktivität auf 93,6 % (s.n.a.) und 83,4% (s.a.). Ähnliche Beobachtungen machte auch WITZKE (258). Für diesen Abfall ist sowohl eine Hemmwirkung des Heparins auf Faktor X a (17) im Sinne der AntiXa-Aktivitätssteigerung (107A,115A,118) als auch eine Gerinnungsaktivierung mit Verbrauch von Faktor X zu diskutieren. Nach Ende des extrakorporalen Kreislaufes und der Protamingabe fällt die Aktivität noch auf 81,1% (s.n.a.) ab und steigt bis 24 Stunden postoperativ auf 84,8% an (s.n.a.). Dieser Wert ist vom präoperativen Ausgangswert statistisch nicht auffällig verschieden. Ähnliche Verläufe

haben auch andere Untersucher schon beschrieben (258).

1.1.2. Verlauf der tatsächlichen Faktor X-Aktivierbarkeit

Unter der extrakorporalen Zirkulation liegt die Aktivität mit 72,5% etwas über und 64,7% etwas unter dem unteren physiologischen Faktor X-Aktivitätsgrenzwert (138). Die hämostatische Mindestkonzentration (138,159) wird dabei jedoch nie unterschritten, so daß eine hämorrhagische Diathese von Seiten des Faktor X nicht zu erwarten ist. Die Hämodilution akzentuiert den Faktor X-Aktivitätsabfall während der extrakorporalen Zirkulation.

1.2. Patientenkollektiv II

1.2.1. Verlauf der Faktor X-Aktivierbarkeit unter Korrektur der Hämodilution

Der Verlauf ist beim Kollektiv II ähnlich wie beim Kollektiv I. Die postoperativen Aktivitätszunahmen sind jedoch bei Kollektiv II statistisch auffällig. Ein statistisch auffälliger Unterschied besteht auch vor dem Ende des extrakorporalen Kreislaufes zwischen den Aktivitäten in Gruppe I (83,4%) und Gruppe II (33,2%); eine geringere Aktivierung der Vorphase der Gerinnung bzw. eine teilweise Neutralisierung von Heparin (49) bei Gruppe I auf Grund des anderen Aprotininregimes ist zu diskutieren. Nach Protamingabe kommt es zur Aktivitätszunahme (s.a.).

1.2.2. Verlauf der tatsächlichen Faktor X-Aktivierbarkeit

Dieser entspricht im Grunde dem Verlauf bei Gruppe I, mit Ausnahme der niedrigen Aktivität (30,3%) vor Ende der extrakorporalen Zirkulation.

2. Antithrombin

2.1. Patientenkollektiv I

2.1.1. Verlauf der Antithrombin-Aktivitäten unter Korrektur der Hämodilution

Die präoperativen Werte sind mit 9,3 IU/ml gleich. Obwohl DAVIES bei einer Aprotininkonzentration von 25 KIE/ml Plasma einen AT III-Aktivitätsverlust nachweisen konnte (49), wurde dieser Aprotinineffekt bei den beobachteten Patientenkollektiven nach der ersten Aprotiningabe nicht verzeichnet. Unter dem Einfluß des Operationstraumas und der extrakorporalen Zirkulation kommt es zum Aktivitätsabfall auf 8,34 IU/ml (s.a.). Eine solche Aktivitätsverminderung konnte auch von anderen Untersuchern festgestellt werden, wobei jedoch der Verdünnungeffekt der Hämodilution nicht bei allen Untersuchungen berücksichtigt wurde (6,68,78,215 ,255). Als Ursache der Aktivitätsminderung sind der Heparineffekt (vermehrter AT-III-Verbrauch) (47,117,121, 137,156,199,248), ein gesteigerter AT III-Verbrauch auf Grund einer Gerinnungaktivierung (139,159,210) sowie ein Aprotinineffekt (49) zu diskutieren. Es folgt ein weiterer Aktivitätsabfall vor dem Ende des extrakorporalen Kreislaufes auf 8,11 IU/ml (s,n.a.). Bei diesem Abfall ist die Heparinnachinjektion, eine weitere Gerinnungsaktivierung und ein Aprotinineinfluß zu diskutieren. Nach Gabe des Gerinnungstropfes, der durch Protamin das Heparin antagonisiert, steigt die Aktivität auf 8,46 IU/ml an (s.n.a.) (248). 24 Stunden postoperativ ist dann die Aktivität auf 8,59 IU/ml angestiegen (s.n.a.). Der Endwert unterscheidet sich statistisch nicht von dem präoperativen Ausgangswert. Der Antithrombin-Abfall, der unter und nach der HLM meßbar ist, ist also nicht nur auf die Hämodilution zurückzuführen.

2.1.2. Verlauf der tatsächlichen Anitthrombin-Aktivitäten

Schon die Anithrombinausgangswerte liegen mit 9,3 IU/ml (74,4 % d. N.) unter dem Normbereich, was möglicherweise auf die Low-Dose-Heparinisierung der hospitalisierten Patienten zurückzuführen ist (47,117,156,199). Unter der extrakorporalen Zirkulation liegen die Aktivitäten mit 6,47 IU/ml (51,8% d.N.) und 6,29 IU/ml (50,3% d.N.) sehr niedrig. Bei diesen Werten ist eine thromboembolische Gefährdung und die Indikation zur AT-III-Substitution zu diskutieren (18,99,140, 151,159,214). Nach dem Gerinnungstropf ist die Aktivität mit 6,99 IE/ml (55,9% d.N.) immer noch niedrig, was auch für den zweiten postoperativen Wert mit 7,88 IU/ml (63% d.N.) zutrifft.

2.2. Patientenkollektiv II

2.2.1. Verlauf der Antithrombin-Aktivitäten unter Korrektur der Hämodilution

Der Verlauf in Kollektiv II ist dem von Gruppe I ähnlich, wobei die Anstiege in Gruppe II nach dem Ende des extrakorporalen Kreislaufes jedoch statistisch auffällig sind. Zwischen den Blutabnahmezeitpunkten 1 bzw. 6 ergaben sich statistische Auffälligkeiten zwischen beiden Gruppen.

2.2.2. Verlauf der tatsächlichen Antithrombin-Aktivitäten

Im Gegensatz zum Kollektiv I liegen die Ausgangswerte mit 10,53 IU/ml (84,2 % d.N.) und 10,40 IU/ml (83,2 % d.N.) noch im unteren Bereich der Norm. Die Unterschiede zwischen den Ausgangswerten der beiden Patientengruppen lassen sich an Hand des gewonnenen Zahlenmaterials nicht deuten. Die Aktivität während der extrakorporalen Zirkulation ist mit 7,36 IU/ml (58,9 % d.N.) deutlich erniedrigt. Auch die postoperativen Werte sind mit 8,3 IU/ml (66,4 % d.N.) und 9,86 IU/ml (78,9 % d.N.) erniedrigt.

3. Plasminogen

3.1. Patientenkollektiv I

3.1.1. Verlauf der Plasminogenaktivierbarkeit unter Korrektur der Hämodilution

Nach Gabe von Tranexamsäure und Aprotinin kommt es zu einem Abfall von 101,1 % auf 62,7% (s.a.). Als Ursache dieses Abfalles ist die Hemmwirkung von Tranexamsäure (8,159,247) auf die Plasminogenaktivierbarkeit über Streptokinase (s. S. 43) und die Hemmung über Aprotinin zu diskutieren (159,247,252). Unter der extrakorporalen Zirkulation kommt es zum weiteren Abfall auf 57,7 % (s.n.a.). Der folgende Abfall auf 52,8% unter weiterer Aprotininapplikation ist statistisch auffällig. Ähnliche Abfälle der Plasminogenaktivierbarkeit durch Streptokinase wurden schon von anderen Autoren beschrieben (6,13,50,95,258).
Nach Gabe des Gerinnungstropfes, der Tranexamsäure und Aprotinin enthält, kommt es zum weiteren Abfall auf 42,2% (s.a.). Postoperativ steigt der Plasminogenwert wieder auf 76,9% an (s.a.), wobei der präoperative Ausgangswert nicht wieder erreicht wird (s. a.). Hierbei ist eine weitere Hemmwirkung des postoperativ verabreichten Aprotinin zu diskutieren.

3.1.2. Verlauf der tatsächlichen Plasminogenaktivierbarkeit

Es wird deutlich, daß der intraoperative Plasminogenabfall nicht nur auf die Hämodilution zurückzuführen ist, wie dies auch andere Untersucher festgestellt haben (6,95).
Aus dem intraoperativ beobachteten Abfall der Plasminogenaktivierbarkeit kann nicht auf einen starken Plasminogenverbrauch geschlossen werden, da Tranexamsäure und Aprotinin therapeutisch eingesetzt wurden und damit die Plasminogenaktivierbarkeit (8,159,221,247) vermindert war. Um eine Aussage über einen Plasminogenverbrauch treffen zu können,

müßten zusätzlich die Plasminogenplasmaspiegel gemessen werden oder die Plasmin-Antiplasmin-Plasmaspiegel (23). Allerdings wird auch die Interaktion von Antiplasmin mit Plasmin /Plasminogen durch Tranexamsäure gestört (159,236, 247).

3.2. Patientenkollektiv II

3.2.1. Verlauf der Plasminogenaktivierbarkeit unter Korrektur der Hämodilution

Der Verlauf bei Kollektiv II ist dem des Kollektives I tendenziell ähnlich, wobei sich nur der postoperative Wert zwischen beiden Gruppen statistisch auffällig unterscheidet. Dies dürfte auf die postoperative Aprotiningabe bei Gruppe I zurückzuführen sein. Sonst sind keine unterschiedlichen Auswirkungen auf die Plasminogenaktivierbarkeit zwischen den beiden verschiedenen Aprotininregimen der beiden Gruppen auffällig.

3.2.2. Verlauf der tatsächlichen Plasminogenaktivierbarkeit

Es gilt das Entprechende wie für Kollektiv I.

4. Antiplasmin

4.1. Patientenkollektiv I

4.1.1. Verlauf der Antiplasminaktivitäten unter Korrektur der Hämodilution

Nach Gabe von Aprotinin und Tranexamsäure steigt die Antiplasminaktivität von 132,4% auf 139,6% (s.a.). Für die Zunahme der antiplasminen Potenz ist die Aprotininwirkung (74,221) und die schwache Tranexamsäurewirkung (8,247) auf Plasmin zu diskutieren. Eine konträre Wirkung von Tranexam-

säure auf die Interaktion zwischen Antiplasmin und Plasmin ist zusätzlich in Betracht zu ziehen (159,236,247). Während des extrakorporalen Kreislaufes und weiterer Aprotiningabe kommt es zum weiteren Anstieg der Antiplasminwerte auf 153,4% (s.a.) und 159,3% (s.n.a.). Nach Gabe von weiterem Aprotinin und Tranexamsäure steigt der Wert auf 163,2% (s.n.a.). Postoperativ sinkt der Wert auf 147,9% ab (s.a.), wobei diese Antiplasminaktivität deutlich (s.a.) über dem präoperativen Ausgangswert liegt. Hierfür ist die postoperative Aprotiningabe sowie eine vermehrte reaktive Antiplasminausschüttung zu diskutieren (137,181,235).

4.1.2. Verlauf der tatsächlichen Antiplasminaktivitäten

Zunächst fallen die hohen präoperativen Ausgangswerte auf. CHRISTIE konnte erhöhte Antiplasminwerte im Rahmen einer prospektiven Studie bei Probanden mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit nachweisen. Besonders erhöht waren die Antiplasminaktivitäten bei Probanden mit pathologischem Belastungs-Ekg (38). Da die in der vorliegenden Untersuchung beobachteten Patienten alle unter einer KHK litten, mag dies ein Hinweis sein.
Initial kommt es während des extrakorporalen Kreislaufes zum hämodilutionsbedingten Abfall der Realwerte von 138,2% auf 118,9%. Während und nach der EKZ kommt es zum Wiederanstieg auf 123,5%, 134,9% und 135,7%. Die Mindestaktivität von 60%, unter der es zur hämorrhagischen Diathese kommt (130,165,264), wird nie unterschritten.

4.2. Patientenkollektiv II

4.2.1. Verlauf der Antiplasminaktivitäten unter Korrektur der Hämodilution

Der Verlauf beim Kollektiv II ist ähnlich, jedoch auf wesentlich niedrigerem Niveau als bei Gruppe I (s. a.; ohne BAZP 2). Eine Erklärung für diesen Unterschied kann an Hand

des gewonnen Zahlenmaterials nicht gegeben werden.
Ein weiterer Unterschied liegt im postoperativen Verhalten der Antiplasminaktivität: Bei Kollektiv II ist dieser statistisch nicht auffällig verschieden vom präoperativen Ausgangswert, was auf die fehlende postoperative Aprotinin-gabe zurückzuführen sein könnte.

4.2.2. Verlauf der tatsächlichen Antiplasminaktivitäten

Die Verhältnisse entsprechen denen in Gruppe I.
Andere Untersucher konnten während Operationen erniedrigte Antiplasminaktivitäten messen und führten dies auf eine Fibrinolyseaktivierung zurück (76,137,233). In der vorliegenden Untersuchung kann jedoch der Antiplasminspiegel nicht als Parameter für eine Fibrinolyseaktivierung herangezogen werden, da die Aprotinin- und Tranexamsäuretherapie interferiert (8,74,221,247).

5. Zink

5.1. Patientenkollektiv I

5.1.1. Verlauf der Plasmazinkspiegel unter Korrektur der Hämodilution:

Unter der Narkose kommt es zum statistisch auffälligen Abfall des Plasmazinkspiegels von 78,99 µg/dl auf 72,18 µg/dl. Für diesen Abfall ist eine Verschiebung von Zink aus dem Blutplasma in den Intrazellularraum, die durch Glucocorticoide bedingt ist (45,46,65,85), zu diskutieren. Ähnliche Verschiebungen von Zink zwischen den Kompartimenten sind für andere Streßsituationen (Herzinfarkt, schwere Traumata, große operative Eingriffe, schwere Infektionskrankheiten) bekannt (182,191,223). Unter dem Einfluß des cardiopulmonalen Bypasses kommt es zum Anstieg des Plasmazinks auf 78,95 µg/dl (s.a.) 30 Minuten nach Beginn der

extrakorporalen Zirkulation. Dieser Anstieg setzt sich bis zum Ende des artifiziellen Kreislaufes fort (90,39 µg/dl; s.a.). Nach Applikation des "Gerinnungstropfes" beträgt der Plasmazinkspiegel 92,59 µg/dl (s.n.a.).

Unter dem Einfluß der Operation und des extrakorporalen Kreislaufes ist die Überlagerung antagonistischer Effekte zu diskutieren. Der Operationsstress bedingt wesentlich stärker als der Narkosestress einen Abfall des Plasmazinkspiegels durch Verschiebung zwischen den Kompartimenten (85) und einen Anstieg der Urinzinkexkretion (65). Die Hypothermie und Hypoxie unter der Operation bedingen einen Efflux von Zink aus dem Intrazellularraum in das Blutplasma über die Hemmung der energieabhängigen, aktiven Prozesse zur Aufrechterhaltung des Zinkkonzentrationsgradienten zwischen Intra- und Extrazellularraum. Auch hemmt die Hypothermie die ACTH-Freisetzung und die glucocorticoidbedingte Zinkakkumulation in den Hepatozyten, die ein carrier-, zeit- und temperaturabhängiger Vorgang ist (45).

Die HLM hat einen traumatisierenden Effekt auf die korpuskulären Blutbestandteile (7,35,63,88,103,105,160,190,240, 260). Sie verursacht eine Zerstörung der Thrombozyten (72) mit einem erheblichen Abfall der Thrombozytenzahl (in der Literatur mit einem Abfall auf 33% des präoperativen Wertes beschrieben; 248), die zur Zinkfreisetzung führt. Eine Erythrozytenschädigung durch die HLM spiegelt sich in einer verminderten Erythrozytenhalbwertszeit (195,225,234) und einem erhöhten freien Hämoglobin im Plasma wieder (195,225,248). Die Hämolyse wird z.T. mechanisch, z.T. chemisch durch Kontakt der Erythrozyten mit dem Perikard und der Pleura mit anschließender Retransfusion über die Coronarsauger verursacht (131,178,225). Die Hämolyse bedingt eine Zinkliberation.

Da die tatsächlichen Plasmazinkspiegel während der Operation (ohne Einrechnung der Hämodilution) unter den präoperativen Ausgangswerten liegen, müssen auch autoregulative Mechanismen zur Anhebung des Plasmazinkspiegels in Betracht gezogen werden.

24 Stunden postoperativ beträgt der Plasmazinkspiegel 59,79 µg/dl und ist damit statistisch auffällig niedriger als der Vorwert und auch als der präoperative Ausgangswert. Ähnliche Werte weisen auch andere Autoren nach (55,187).Für diesen Abfall ist der obengenannten Steroideffekt wie er auch am ersten Tag nach Myokardinfarkt beobachtet wurde (161) und eine Hyperzinkurie, die bei verstärktem Katabolismus (nach Chirurgie, Polytrauma, Verbrennungen, Hungern, Proteinmangel und Diabetes m.) entsteht und zu einer vermehrten renalen Zinkclearance (bis zu 24 mg Zn/d) führt (28,32,65,150,174,182,223,229), zu diskutieren. Die renale Zinkausscheidung korreliert dabei mit dem Anteil des Zinks, das an Aminosäuren, vorrangig Histidin und Cystein, gebunden ist (= ultrafiltrierbares Zink) (169,182).
Bei Patienten nach Herzinfarkt werden 24-48 Stunden nach dem ischämischen Ereignis signifikant erniedrigte Plasmazinkspiegel von verschiedenen Untersuchern beschrieben (28, 228,246).
Auch gibt es Hinweise, daß unter zinkfreier Diät innerhalb von 24 Stunden bei Schafen und Ratten der Plasmazinkspiegel signifikant abfällt (191).

5.1.2. Verlauf des tatsächlichen Plasmazinkspiegels:

Unter der HLM kommt es nach 30 Minuten zum hypozinkämischen Wert von 68 µg/dl, desgleichen 20 Stunden postoperativ mit 60,94 µg/dl. Niedrige Plasmazinkspiegel reflektieren nicht immer einen Gesamtkörperzinkmangel (124,259). Eine bessere Approximation an das Gesamtkörperzink stellen die Messung des erythrozytären Zinks, der alkalischen Phosphatase (203) und der prozentualen Zinkbindungskapazität des Serums dar (202).
Daß jedoch der erniedrigte Plasmazinkspiegel 24 Stunden postoperativ Ausdruck einer Zinkdepletion des Körperzinks ist, darauf weist die Untersuchung von GULBA und HELLER (85) hin, die bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv stark erniedrigte Zinkkonzentrationen in den Erythrozyten

am 1. und 2. Tag nach aortocoronarer Bypass-Operation nachweisen konnten.
Für die Frage der Zinkdepletion nach extrakorporaler Zirkulation sollten der Plasmazinkspiegel und die obengenannten Parameter des Gesamtkörperzinks, die Ausdruck des schnellen Zinkmetabolismus sind, sowie die renale Zinkauscheidung für 7 Tage gemessen werden. Besondere Bedeutung hat diese Fragestellung deshalb, weil ein Teil der Patienten am 2. Tag postoperativ parenteral Aminosäurelösungen erhält und diese zu vermehrter Urinzinkexkretion führen (96,123,150,243), was die Zinkdepletion verstärkt. Auch die gesteigerte Diurese führt postoperativ zu erhöhter Zinkexkretion. Eine Zinksubstitution (249) mit dem Ziel, die Plasmazinkspiegel im Normbereich zu halten, sollte diskutiert werden. Hypozinkämien können klinisch zu Arrhythmien (125,149) und Thrombozytenfunktionsstörungen (Plasmaspiegel unter 60 µg/dl;80) führen. Auch konnte SINGAL (226) eine cardioprotektive Wirkung des Zinks gegenüber der Catecholaminwirkung am Rattenherz nachweisen. In der postoperativen, anabolen Phase ist ein physiologischer Plasmazinkspiegel von besonderer Bedeutung (150).

5.2. Patientenkollektiv II

5.2.1. Verlauf der Plasmazinkspiegel unter Korrektur der Hämodilution:

Auch beim Patientenkollektiv II kommt es unter der Narkose zum Abfall des Zinkspiegels von 76,80 µg/dl auf 74,11 µg/dl (s.n.a). Bis zum Ende der extrakorporalen Zirkulation kommt es jedoch zum weiteren Abfall auf 73,68 µg/dl (s.n.a.) im Gegensatz zum Kollektiv I. Eine unterschiedliche Hämolyserate, unterschiedlich tiefe Hypothermie und unterschiedlicher Operationsstress sind für das unterschiedliche Verhalten währen der EKZ zu diskutieren. Auch 24 Stunden postoperativ kommt es zu statistisch auffälligen Abfall des Zinkspiegels auf 57,00 µg/dl bezüglich des Vorwertes und

des präoperativen Wertes.

5.2.2. Verlauf des tatsächlichen Plasmazinkspiegels

Auch beim Kollektiv II kommt es 24 Stunden postoperativ zu einer Hypozinkämie mit einem Wert von 61,91 µg/dl.

6. Kupfer

6.1. Patientenkollektiv I

6.1.1. Verlauf der Plasmakupferspiegel unter Korrektur der Hämodilution

Unter der Narkose kommt es zum Abfall des Plasmakupferspiegels von 94,88 µg/dl auf 91,61 µg/dl (s.a.). Bis 30 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation fällt der Kupferspiegel auf 80,66 µg/dl weiter ab (s.a.). Dieser Abfall setzt sich bis zum Ende des extrakorporalen Kreislaufes (80,44 µg/dl) und dem "Gerinnungstropf" (80,07 µg/dl) fort (s.n.a.). Bis 24 Stunden postoperativ steigt der Kupferspiegel 91,30 µg/dl wieder an (s.a.) und liegt auf ähnlichem Niveau wie der präoperative Ausgangswert.
Als Ursache des Kupferspiegelabfalles während der Narkose und der EKZ ist eine glucocorticoidbedingte Kupferexkretion über die Hepatozyten in die Galle (28,,59,161) sowie eine Verschiebung des Kupfers zwischen den Kompartimenten (Hypoproteinämie beim Wiedererwärmen mit Ablagerung der Proteine im Gefäßbett; 135) zu diskutieren. Für den postoperativen Wiederanstieg des Kupferspiegels können sowohl der hepatoenterale Kreislauf des Kupfers (161) als auch Vorgänge, die bei Patienten nach Herzinfarkt innerhalb von 24-48 Stunden zum Plasmakupferanstieg führen (191,246) in Betracht gezogen werden. Auch gleicht sich die hypothermiebedingte Hypoproteinämie wieder aus und bringt das proteingebundene Kupfer wieder in das Blutkompartiment zurück.

6.1.2. Verlauf der tatsächlichen Plasmakupferspiegel

Während der EKZ und kurz danach kommt es zuunphysiologisch niedrigen Plasmakupferspiegeln mit 69,47 µg/dl, 69,29 µg/dl und73,52 µg/dl, die durch die Hämodilution mitbedingt sind.
Nach Untersuchungen an der Ratte (244) kommt es innerhalb kurzer Zeit nach Kupferdepletion zu Arrhythmien (SES, VES, Schenkelblock, etc.) und Bindegewebsschwäche (Ventrikelruptur, Aneurysma, etc.). Dies unterstreicht die mögliche Bedeutung einer physiologischen Kupferbilanz. Der Kupferplasmaspiegel reflektiert jedoch nicht die Gesamtkupfersituation (224). Postoperativ kann es unter parenteraler Ernährung, Katabolie und gesteigerter Diurese zu renalen Kupferverlusten vor allem über Kupfer-Histidin-Komplexe kommen (28,59,60,182,244). Hieraus können sich möglicherweise in der postoperativen Phase ernste klinische Komplikationen ergeben.

6.2. Patientenkollektiv II

6.2.1. Verlauf des Plasmakupferspiegels unter Korrektur der Hämodilution

Die Verläufe sind in beiden Kollektiven sehr ähnlich: die Profile sind parallel und auf dem gleichen Niveau, jedoch nicht gleich (Profilanalyse).

6.2.2. Verlauf des tatsächlichen Plasmakupferspiegels

Auch hier kommt es unter der Herzlungenmaschine zu hypocuprämischen Werten mit 73,20 µg/dl und 75,73 µg/dl.

7. Magnesium

7.1. Patientenkollektiv I

7.1.1. Verlauf der Plasmamagnesiumspiegel unter Korrektur der Hämodilution:

Unter der Narkose kommt es zum Anstieg des Plasmamagnesiumspiegels von 1,69 mg/dl auf 1,77 mg/dl (s.n.a.), der durch die Elomel^{R}-Infusion (= 18,2 mg) erklärt werden kann. Unter der artifiziellen Zirkulation kommt es zum weiteren Anstieg auf 3,34 mg/dl 30 Minuten nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation (s.a.). Hierfür ist sowohl eine Freisetzung von Magnesium aus den Erythrozyten durch Hämolyse (178,195,225, 234,248) als auch ein Magnesiumefflux aus anderen Intrazellularräumen im Rahmen der Hypothermie und Hypoxie (135) zu diskutieren. Der streßinduzierte Hyperadrenalismus führt über cAMP zur Liberation von Magnesium aus dem Intrazellularraum (besonders Muskelzellen; 84). Außerdem tritt während der EKZ ein Abfall des Calciumspiegels auf (s.S. 80), was zu einer positiven Beeinflussung der PTH-Inkretion führt, mit konsekutiv verminderter renaler Magnesiumausscheidung (29). Jedoch hemmt der hohe Magnesiumspiegel seinerseits die PTH-Ausschüttung. Eine bedeutsame Magnesiumaufnahme aus der Cardioplegielösung ist nicht zu erwarten, da diese fast vollständig abgesaugt wird.
Vor dem Ende der extrakorporalen Zirkulation fällt der Magnesiumspiegel auf 3,11 mg/dl ab (s.n.a.), was mit einer Kältediurese (135,248) erklärt werden kann, die die oben genannten Einflußfaktoren auf den Magnesiumspiegel in gewissem Maße antagonisiert.
Es kommt nach dem "Gerinnungstropf" zu einem weiteren statistisch auffälligen Abfall auf 2,71 mg/dl. Hierbei sind eine zunehmende Diurese (213), eine bei der Wiedererwärmung auftretende Hypoproteinämie (Versacken von proteingebundenem Magnesium im Gefäßbett; 135) sowie autoregulative Prozesse zu diskutieren.

Für den weiteren Abfall auf 2,41 mg/dl (s.n.a.) 24 Stunden postoperativ ist eine PTH-Wirkung bei hohen Calciumspiegel nach dem "Gerinnungstropf" (s.S. 34; 29) als auch eine vermehrte Diurese (213) zu diskutieren. Der Magnesiumspiegel ist 24 Stunden postoperativ statistisch auffällig höher als der präoperative Ausgangswert.

7.1.2. Verlauf der tatsächlichen Plasmamagnesiumspiegel

Die präoperativen Werte liegen mit 1,88 und 1,94 mg/dl recht niedrig. Andere Untersucher (40,59,67,188,266) beschreiben ähnlich niedrige Magnesiumspiegel bei Patienten mit KHK. Die intra- und postoperativen Magnesiumspiegel liegen mit 2,88, 2,68, 2,49 und 2,46 mg/dl relativ hoch und können in Verbindung mit niedrigen Calciumspiegeln negative Auswirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzens und die elektromechanische Kopplung haben (29,182). Hohe Magnesiumspiegel verursachen auch Störungen der Blutdruckregulation im Sinne einer Hypotension (80,182), was besonders während derEKZ von Bedeutung ist. Bei einer Vasodilation muß die HLM eine höhere Pumpleistung erbringen, um ausreichende Perfusionsdrucke zu gewährleisten. Dadurch wird die Traumatisierung des Blutes jedoch gefördert. Durch die Hämodilution wird die intraoperative Steigerung der Magnesiumspiegel etwas antagonisiert.

7.2. Patientenkollektiv II

7.2.1. Verlauf der Plasmamagnesiumspiegel unter Korrektur der Hämodilution

Im Vergleich zum Patientenkollektiv I ist der Verlauf tendenziell ähnlich, jedoch liegen die Werte unter der Herzlungenmaschine niedriger. Auch ist der postoperative Wert nach 24 Stunden höher als der präoperative Ausgangswert (s. n.a.).

7.2.2. Verlauf der tatsächlichen Plasmamagnesiumspiegel

Die präoperativen Werte liegen wie beim Kollektiv I mit 1,74 und 1,80 mg/dl niedrig. Während der EKZ kommt es im Gegensatz zum Kollektiv I jedoch nicht zu einem erhöhten Plasmamagnesiumspiegel (s.a.). Vermutlich haben die Faktoren, die den Magnesiumplasmaspiegel senken, einen größeren Anteil. Der postoperative Wert nach 24 Stunden ist mit 2,61 mg/dl hoch. Der Unterschied zwischen den Kollektiven ist mit durch die unterschiedliche Hämodilution bedingt.

8. Calcium

8.1. Patientenkollektiv I

8.1.1. Verlauf der Plasmacalciumspiegel unter Korrektur der Hämodilution

Unter der Narkose kommt es zum Anstieg des Calciumspiegels von 8,49 auf 8,73 mg/dl (s.n.a.), der durch die Elomel^{R}-Infusion (= 1mmol) bedingt sein dürfte. Es folgt ein weiterer Calciumanstieg bis 30 Minuten nach Beginn des extrakorporalen Kreislaufes auf 10,36 mg/dl (s.a.). Die Calciumzufuhr von 1,5-3,0 mmol über die Maschinenfüllung hat nur einen geringen Anteil. Den Hauptanteil am virtuellen Calciumanstieg während der EKZ hat die Autoregulation, da es während der EKZ zu einem Abfall des Kalziumspiegels kommt (s. 8.1.2.). Als antagonistisches Effekte sind ein catecholaminbedingter Calciuminflux in den Intrazellularraum (84) und eine Hemmung der autoregulatorischen PTH-Inkretion durch die hohen Magnesiumspiegel (s. 7.1.2.) zu diskutieren. Während der EKZ ändert sich der Spiegel nicht wesentlich. Nach dem "Gerinnungstropf" kommt es zum statistisch auffälligen Anstieg auf 11,29 mg/dl, der vorrangig über eine Calciumzufuhr von 4,5 mmol über den "Gerinnungstropf" zu erklären ist. Für den postoperativen statistisch

auffälligen Abfall auf 8,83 mg/dl sind der oben erwähnte Cathecholamineffekt und die hohen Magnesiumspiegel mit Hemmung der PTH-Inkretion (29) zu diskutieren. Der postoperative Calciumspiegel ist vom Ausgangswert statistisch nicht auffällig verschieden.

8.1.2. Verlauf der tatsächlichen Plasmacalciumspiegel

Die tatsächlichen Calciumspiegel bewegen sich im Normalbereich, wobei der durch die Hämodilution bedingte Calciumabfall über die homöostatischen Autoregulationsmechanismen gut kompensiert wird. Für die physiologische Betrachtung ist jedoch nur der ionisierte Calciumanteil von Bedeutung.

F) ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden verschiedene Parameter (Faktor X-Aktivität, Antithrombin-Aktivität, Plasminogenaktivierbarkeit, Antiplasminaktivität mit Hilfe chromogener Substrate sowie Plasmazink-, -kupfer-, -magnesium-, -calciumspiegel mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie) in den Plasmen zweier Patientenkollektive (n_1= 34; n_2= 28) zu 6 definierten Zeitpunkten vor, während und nach einer aortokoronaren Venen-Bypass-Operation bestimmt. Die Therapie beider Gruppen unterschied sich nur in einem verschiedenen Aprotininregime. Die Verläufe der einzelnen Parameter wurden sowohl mit als auch ohne Korrektur der Hämodilution verglichen.
In Patientenkollektiv I wurden die Parameter während der EKZ sowohl im venösen als auch im arteriellen Blut bestimmt. Es ergaben sich keine statistischen Auffälligkeiten zwischen den venösen und arteriellen Proben.

Während der EKZ und der Heparinantikoagulation kommt es zu einem Abfall der Faktor X-Aktivierbarkeit in beiden Kollektiven. Ob dies Folge einer Gerinnungsaktivierung oder einer Heparinhemmwirkung (im Sinne einer Anti-Xa-Aktivitätssteigerung) ist, kann durch die alleinige Aktivitätsmessung nicht entschieden werden. Der Abfall während der EKZ ist im Kollektiv II ausgeprägter. Die Hämodilution akzentuiert den Aktivitätsabfall.

Auch die Antithrombin-Aktivität fällt während der EKZ und der Heparinisierung in beiden Kollektiven ab. Die Interpretation dieses Abfalles kann an Hand der alleinigen Antithrombin-Aktivitätsbestimmung nicht nur eine Gerinnungsaktivierung mit Verbrauch von AT III berücksichtigen, sondern muß sowohl einen gesteigerten Umsatz von AT III unter der Heparintherapie als auch eine direkte Hemmwirkung von Aprotinin auf die Antithrombinaktivität in Rechnung stellen. Die Hämodilution verstärkt den Aktivitätsabfall während der EKZ. Die Frage einer AT III-Substitution während und nach

der EKZ wäre zu diskutieren.

Schon nach Gabe von Tranexamsäure und Aprotinin kommt es zum Abfall der Plasminogenaktivierbarkeit in beiden Kollektiven. Dieser Abfall verstärkt sich noch während der EKZ. Ein weiterer Abfall nach zusätzlicher Gabe von Aprotinin und Tranexamsäure. Die Hämodilution akzentuiert den Verlauf. Die zeitliche Nähe zur Tranexamsäure- und Aprotiningabe legt einen Therapieeffekt nahe. Ein Plasminogenverbrauch im Rahmen einer gesteigerten Fibrinolyse kann aus dem alleinigen Nachweis des Abfalles der Plasminogenaktivierbarkeit nicht abgeleitet werden.

Bei der Antiplasminaktivität kommt es nach Applikation von Aprotinin und Tranexamsäure zum Anstieg. Dieser setzt sich während der EKZ fort und wird allerdings durch die Hämodilution teilweise antagonisiert. Der Anstieg setzt sich postoperativ nach Aprotinin- und Tranexamsäuregabe fort. Als Hauptfaktor dieser Zunahme ist die Aprotinintherapie zu diskutieren.

Die beobachteten Veränderungen der Aktivitäten der Gerinnungs- und Fibrinolysekomponenten sind zum einen Ausdruck der Hämodilution, zum anderen gibt es Hinweise, daß es Effekte der Antikoagulation sowie der Tranexamsäure- und Aprotinintherapie sind. Eine Aussage über das Vorliegen einer Gerinnungs- bzw. Fibrinolyseaktivierung kann an Hand der in der vorliegenden Untersuchung gemessenen Parameter unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen nicht gemacht werden. Ebenso kann die Untersuchung keine Hinweise geben, welchem Aprotininregim der Vorzug zu geben ist.

Es konnte ein Anstieg der Plasmazinkkonzentration, der sich während der EKZ zunehmend entwickelt, und ein postoperativer Abfall mit hypozinkämischen Werten beobachtet werden. Die Hämodilution antagonisiert den Anstieg teilweise. Als

Einflußfaktoren wurden die Traumatisierung korpuskulärer Blutbestandteile, ein Kompartmentshift unter Glucocorticoideinfluß, Hypothermieeffekte sowie eine erhöhte renale Zinkclearance diskutiert. Die Frage der Zinkdepletion und der Zinksubstitution wurde angesprochen.

Bei den Plasmakupferspiegeln konnte ein Abfall während der EKZ mit transienter Hypocuprämie verzeichnet werden. Als Einflußfaktoren wurden eine glucocorticoidbedingte, erhöhte hepatische Clearance sowie ein Kompartmentshift, Hypothermieffekte und eine erhöhte renale Clearance diskutiert. Auf die Bedeutung der Kupferdepletion für die Elektrophysiologie des Herzens wurde hin gewiesen.

Die Plasmamagnesiumspiegel steigen während der EKZ stark an und sind auch postoperativ noch erhöht. Die Hämodilution schwächt diese Entwicklung etwas ab. Als Einflußfaktoren wurden die Hämolyse, ein Kompartmentshift, die Hypothermie, ein streßinduzierter Hyperadrenalismus und eine hormonelle Rückkopplung der Calciumspiegel über Parathormon diskutiert. Auf die Bedeutung des Magnesiums für Membranpotentiale wurde hingewiesen.

Der Calciumspiegel steigt während der EKZ bei Betrachtung der hämodilutionskorrigierten Werte vorübergehend virtuell an. Die Autoregulation kompensiert die hämodilutionsbedingte Verdünnung. Es wurden ein catecholaminbedingter Kompartmentshift, die Beziehung zum Magnesiumspiegel und die iatrogene Calciumzufuhr diskutiert.

G) LITERATURVERZEICHNIS

1) Abildgaard, U. (1979)
A review of antithrombin III, 19-29
in: Collen, D., Wiman, B., Verstraete, M.: The Physiological Inhibitors of Coagulation and Fibrinolysis; Biomedical Press, Elsevier, North Holland

2) Ahnefeld, F.W., Bergmann, H., Burri, C., Dick, W., Doenicke, A., Halmaggi, M., Hossli, G. (1981)
Die intravenöse Narkose.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York

3) Alagille, D., Soulier, J.P. (1956)
Action des Enzymes Proteolytiques sur le Sang Total "in vitro". Modifikations des Facteurs de Coagulation et du Complement.
Sem. Hop. Paris 32, 355-359

4) Alfrey, A.C., Miller, N., Butkus, D. (1974)
Evaluation of body magnesium stores
J. Lab. Clin. Med. 84, 153-165

5) Allen, L.H. (1982)
Calcium bioavailability and absorption: a review
Am. J. Clin. Nutr. 35, 783-808

6) Ambrus, J.L., Schimert, G. (1971)
Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and blood coagulation factors during open heart surgery
J. Med. 2, 65-81

7) Andersen, M.N., Kuchiba, K. (1969)
Blood trauma produced by pump oxygenators
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 57, 238-243

8) Andersson, L., Nilsson, J.M., Nilehn, J.E. (1965)
Experimental and clinical studies on AMCHA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethylcyclohexane carboxylic acid
Scand. J. Haemat. 2, 230-247

9) Aoki, N., Moroi, M., Tachiya, K. (1978)
Effects of alpha-2-plasmin inhibitor on fibrin clot lysis. Its comparison with alpha-2-macroglobulin
Thromb. Haemost. 39, 22-31

10) Aoki, N., Ymanaka, T. (1978)
The alpha-2-plasmin inhibitor levels in liver disease
Clin. Chim. Acta 84, 99-105

11) Aurell, L. (1977)
A new sensitive and highly specific chromogenic peptide substrate for factor Xa
Thromb. Res. 11, 595-609

12) Barthels, M., Poliwoda, H. (1980)
Gerinnungsanalysen
2. Aufl., Thieme, Stuttgart

13) Bartlett, R.H., Gazzaniga, A.B. (1981)
Pathophysiology of extracorporeal circulation, 1-43
in: Ionescu, M.: Techniques of extracorporal circulation; Butterworths, London
14) Bayer-Information (1983)
Proteinasen-Inhibitor: Trasylol^{R}
Bayer, Leverkusen
15) Beisel, W.R., Pekerek, R.S., Wannemacher R.W. (1976)
Homeostatic mechanisms affecting plasma zinc levels in acute stress, 87-106
in: Prasad R.S.: Trace elements in human health and disease, Vol 1, Academic Press, New York
16) Bettger, W.J., Fish, T.J., O`Dell, B.L. (1978)
Effects of copper and zinc status of rats on erythrocyte stability and superoxide dismutase actvity
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 158, 279-282
17) Biggs, R. (1982)
Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis
Blackwell Scientific Publication, New York
18) Biggs, R., Rizza, C.R. (1984)
Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis
3 ed ed., Blackwell Scientific Publication, New York
19) Biglioli, P., Gherli, T., Farris, A. (1981)
The hemostatic mechanisms in open heart surgery
IRCS Med. Sci 9, 610-614
20) Bini, A., Collen, D. (1977)
Measurements of plasmin-antiplasmin complex in plasma
Thromb. Res. 12, 389-395
21) Boehringer, Mannheim (1983)
Laborvorschrift Antithrombin III
22) Boneu, B. (1982)
Plasma antithrombins during heparin therapy
Throm. Res. 27, 123-124
23) Brower, M.S., Harpel, P.C. (1983)
Alpha-1-Antitrypsin-human leukocyte elastase complexes in blood: quantification by an enzyme-linked differential antibody immunosorbent assay and comparison with alpha-2-plasmin inhibitor complexes
Blood 61, 842-849
24) Bruhn, H.D. (1984)
Niedrig dosiertes Heparin. Wirkungsweise und Indikationen
4. Aufl., Schattauer, Stuttgart, New York
25) Budzinski, A.Z., Marder, V.J. (1977)
Degradation pathway of fibrinogen by plasmin
Thromb. Res. 38, 793-800
26) Buess, H. (1960)
Geschichtliches zur Lehre von Thrombose, Embolie und

hämorrhagischer Diathese, 1-12
in: Naegeli, T., Matis, P., Gross, R., Sachs, H.W.: Die thromboembolischen Erkrankungen; Schattauer, Stuttgart, New York

27) Burch, R.E., Hahn, H.J.K. (1983)
Kupfer
in: Zumkley, H.: Spurenelemente, Grundlagen - Äthiologie - Diagnose - Therapie; Thieme, Stuttgart

28) Burch, R.E., Hahn, H.J.K., Sullivan, J.F. (1975)
Newer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition
Clin. Chem. 21, 501-520

29) Burch, R.E., Giles, T.J. (1977)
The importance of magnesium deficiency in cardiovascular disease
Am. Heart J. 94, 649-657

30) Burrows, C.E., Habal, F.M., Movat, H.Z. (1975)
The inhibition of human plasma kallikrein by antithrombin III
Thromb. Res. 7, 175-183

31) Carlson, T.H., Simon, T.L., Atencio, A.C. (1985)
In vivo behavior of human radioiodinated antithrombin III: Distribution among three physiologic pools
Blood 66, 13-19

32) Casey, C.E., Michael, K. (1980)
Epidemiological aspects of human zinc deficiency
in: Nriagu J.O.: Zinc in the environment II; John Wiley & Sons, New York

33) Cederholm-Williams S.A., Swain, A. (1979)
The effect of fibrinogen degradation products and some lysine analogues in the dissociation of plasmin-(ogen)-fibrin-complexes
Thromb. Res. 16, 705-713

34) Cederholm-Williams, S.A. (1981)
Concentration of plasminogen and antiplasmin in plasma and serum
J. Clin. Pathol. 34, 979-981

35) Chopra, P.S., Dufek, J.H., Kroncke, G.M. (1973)
Clinical comparison of the general electric-peirc membrane lung and bubble oxygenator for prolonged cardiopulmonary bypass
Surgery 74, 874-879

36) Christensen, U., Clemmensen, J. (1977)
Kinetic properties of the primary inhibitor of plasmin from human plasma
Biochem. J. 163, 389-391

37) Christensen, U., Clemmensen, J. (1977)
Purification and reaction mechanism of primary inhibitor of plasmin from human plasma

Biochem. J. 175, 635-641
38) Christie, M., Delly, A., Marbet, G.A. (1984)
Fibrinogen, Factor VIII related antigen, antithrombin III and alpha-2-antiplasmin in peripheral arterial disease
Thromb. Haemostas. 52, 240-242
39) Church, W.R., Mann, K.G. (1985)
A simple purification of human factor X using a high affinity monoclonal antibody immunoadsorbant
Thromb. Res. 38, 417-424
40) Classen, H.G. (1981)
Der Einfluß des aktuellen Magnesium-Status auf die Entwicklung von Stress-Ulzera und Herzmuskelnekrosen
Fortschr Med 99, 1303-1306
41) Cochrane, C.G., Revak, S.D., Wuepper, K.D. (1974)
Soluble mediators of injury of microvasculature; Hagemann factor and kinin forming intrinsic clotting and fibrinolytic system
Microvasc. Res. 8, 112-121
42) Collen, D., De Maeyer, L. (1975)
Moleculary biology of human plasminogen
Thrombos. Diathes. haemorrh. 34, 396-402
43) Collen, D., Verstraete, M. (1975)
Moleculary biology of human plasminogen. II. Metabolism in physiological and some pathological conditions in man
Thrombos. Diathes. haemorrh. 34, 403-408
44) Collen, D., Wiman, B. (1979)
Turnover of antiplasmin, the fast-reacting plasmin inhibitor of plasma
Blood 53, 313-324
45) Cousins, R.J., Failla, M.L. (1980)
Cellular and molecular aspects of mammalian zinc metabolism and homeostatic, 121-135
in: Nriagu, J.O.: Zinc in the environment II; John Wiley & Sons, New York
46) Cox, R.D., Ruckenstein A. (1971)
Mechanisms of hormone stimulation of zinc uptake in human cell culture: hormone - cell interaction and characteristics of zinc accumulation
J. Cell. Physiol. 77, 71-83
47) Damus, P.S., Hicks, M., Rosenberg, R.D. (1973)
Anticoagulant action of heparin
Nature 246, 355-357
48) Daves, J., Pepper, D.S. (1979)
Catabolism of low-dose heparin in man
Thromb. Res. 14, 845-860
49) Davies, R.J., Lane, D.A., Mc Gregor, J.R. (1980)
The neutralisation of heparin by Trasylol

Thromb. Res. 17, 533-537
50) Deklerk, J., Benzer, H., Haider W. (1977)
Beeinflussung des Kininogen-Kininsystems durch Kallikreinhemmer bei Operationen am offenen Herzen
Anästhesist 26, 639-643
51) Deutsch, E., Thaler, E. (1979)
Acquired antithrombin III (AT III) deficiency in septicaemia
Throm. Haemost. 42, 375-381
52) Deutsche Kabi (1983)
Laborvorschrift Coatest Antiplasmin
53) Deutsche Kabi (1983)
Laborvorschrift für die Bestimmung von Plasminogen
54) Dieijen, van G., Rijn, van J.L.M.L. (1985)
Assembly of the intrinsic factor X activating complex - interactions between factor IXa, factor VIIIa and phospholipid
Throm. Haemost. 53, 396-400
55) Dieter, R., Neville, W., Piffarre, R. (1970)
Serum electrolyte changes after cardiopulmonary bypass and Ringer`s lactat solution used for hemodilution
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 59, 168-177
56) DiScipio, R.G., Hernodson, M.A., Yates, S.G. (1977)
A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas Factor), Factor X (Stuart Factor), and Protein S
Biochemistry 16, 698-706
57) Donaldson, V.H. (1960)
Effect of Plasmin in vitro on clotting factors in Plasma
J. Lab. Clin. Med. 56, 644-651
58) Duswald K.M. (1983)
Zur Pathochemie der Leukozyten-Elastase bei Sepsis nach abdominalchirurgischen Eingriffen
G-I-T-Verlag, E. Giebler, Darmstadt
59) Evans, G.W. (1973)
Copper homeostasis in the mammalian system
Physiol. Rev. 53, 535-570
60) Evans, G.W. (1979)
Copper homeostasis and metabolism in mammalian systems, 163-175
in: Nriagu, J.O.: Copper in the environment II; John Wiley & Sons, New York
61) Fagerhol, M.K, Abildgaard, U. (1970)
Immunological studies on human antithrombin III. Influence of age, sex and use of oral contraceptives on serum concentrations
Scand. J. Haematol. 7, 10-17
62) Fareed, J.F., Messmore, H.L., Walenga, J.M. (1982)

Laboratory evaluation of antithrombin III measurements: a critical overview of currently available methods for antithrombin III measurements
Seminars Thromb. Haem. 8, 288-301

63) Fenchel, G., Seybold-Epting, W., Schmidt, K., Stunkat, R., Hoffmeister, H.-E. (1979)
Clinical comparison between membrane and bubble oxygenators in cardiopulmonary bypass
J. Cardiovasc. Surg. 20, 419-422

64) Fischer, P.W.F., Collins, M.W. (1981)
Relationship between serum zinc and copper and risk factors associates with cardiovascular disease
Am. J. Clin. Nutr. 34, 595-597

65) Fodor, L., Dölp, R., Eschner, J., Ahnefeld, F.W. (1973)
Operationsbedingter Zinkverlust als limitierender Faktor im Zellstoffwechsel
Anaesthesist 22, 393-399

66) Foley, B., Johnson, S.A., Hackley, B. (1968)
Zinc contenent of human platelets
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128, 265-268

67) Foy, A. (1980)
Magnesium: The neglected cation
Med. J. Aust. 67, 305-306

68) Fredin, H., Nilsson, B., Rosberg, B. (1983)
Pre- and postoperative levels of antithrombin III
Thromb. Hemost. 49, 158-161

69) Friberger, P. (1982)
Chromogenic peptide substrates: their use in the assay of factors in the fibrinolytic and the plasma-kallikrein-kinin-system
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 42, Supplement 162

70) Friberger, P., Knös, M. (1979)
Plasminogen determination in human plasma
in: Scully, M.T., Kakkar, V.V.: Chromogenic peptide substrates; Churchill Livingston, London, New York

71) Friberger, P., Knös, M., Gustavsson, S. (1978)
Methods for determination of plasmin, antplasmin, and plasminogen by means of substrate S-2251
Haemostasis 7, 138-145

72) Friedenberg, W.R., Myer, W.O., Plotka, E.D. (1978)
Platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass
Ann. Thorac. Surg. 25, 298-305

73) Fritz, H. (1980)
Proteinase inhibitors in servere inflammatory processes (Septic shock and experimental endotoxemia): Biochemical, pathophysiological and therapeutic aspects, 351-379

in: Ciba Found. Symp. 75 (New Series): Protein degradation in health and disease; Experta Med., Amsterdam

74) Fritz, H., Wunderer, G. (1983)
Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs
Arzneim. Forsch. 33, 479-494

75) Fukuda, H., Kuroiwa, U. (1980)
Hypercoagulability in patients with mitral stenosis
J. Circ. J. 44, 867-874

76) Gallimore, M.J., Aasen, A.O. (1980)
Plasminogen concentrations and functional activities and concentrations of plasmin inhibitors in plasma sample from normal subjects and patients with septic shock
Thromb. Res. 18, 601-608

77) Giroux, G.L., Durieux, M., Schechter, P.J. (1976)
A study of zinc distribution in human serum
Bioinorg. Chem. 5, 211-218

78) Gitel, S.N., Salvati, E.A., Wessler, S. (1979)
The effect of total hip replacement and general surgery on antithrombin III in relation to venous thrombosis
J. Bon. Surg. 61, 653-656

79) Godal, H.C., Rygh, M., Laake, K. (1974)
Progressive interaction of purified factor VIII by heparin and antithrombin III
Thromb. Res. 5, 773-775

80) Gordon, P.R., Woodruff, C.W., Anderson H.L. (1982)
Effect of acute zinc deprivation on plasma zinc and platelet aggregation in adult males
Am. J. Clin. Nutr. 35, 113-119

81) Griffin, J.H. (1981)
The contact phase of blood coagulation
in: Bloom, A.L., Thomas, D.P.: Haemostasis and Thrombosis; Churchill Livingstone

82) Groskopf, W.R., Summaria, K.C., Robbins, L. (1982)
Studies on the active center of human plasmin
in: Trübestein, G., Etzel, F. : Fibrinolytische Therapie; Schattauer, Stuttgart, New York

83) Günther, T. (1981)
Biochemistry and pathobiochemistry of magnesium
Magnesium Bulletin 3, 91-101

84) Günther, T., Ising, H., Merker, H.J. (1978)
Elektrolyt- und Kollagengehalt im Rattenherzen bei chron. Magnesiummangel und Streß
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 293-297

85) Gulba, D., Heller. W. (1984)
Zinc and copper concentrations in plasma and erythrocytes during operations with cardiopulmonary

bypass, 347-355
in: Brätter, P., Schramel, P.: Trace element analytical chemistry in medicine and biology Vol. 3, W. de Gruyter, Berlin, New York

86) Haas, S., Wriedt- Lübbe, J., Blümel, G. (1978)
Mechanismus der Fibrinolyseaktivierung und der Fibrinolysehemmung
Med. Welt 29, 209-211

87) Hack, G., Kirchhoff, P.G., Popov-Cenic, S., Kulzer, R., Schlemminger, B., Piepko, A. (1983)
Aprotinin bei Operationen am offenen Herzen
Med. Welt 34, 726-731

88) Hahn, N., Lehle, H.L., Brieden, H. (1973)
Hämolysewirksame Faktoren im extrakorporalen Kreislauf. In vitro Untersuchungen
Thoraxchirurgie 21, 123-129

89) Halstead, J.A., Smith, J.C. (1970)
Plasma zinc in health and disease
Lancet I, 322-324

90) Hambidge, K.M., Walravens, P. (1975)
Trace elements in nutritation
Prac. Pediatr. 1, 1-40

91) Hansen, M.S., Ibsen, K.K. (1982)
Plasma concentrations of five proteinase inhibitors in healthy school-age children with familial risk of ischaemic heart disease
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 42, 383-386

92) Hartung, J. (1982)
Statistik, 243-246, 539-543
Oldenburg, München

93) Hartung, J., Elpelt, B. (1984)
Multivariate Statistik 692-709, 710-718
Oldenburg Verlag, München

94) Harke, H., Geunrich, M. (1980)
Aprotinin- ACD-Blut: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Aprotinin auf die plasmatische und thrombozytäre Gerinnung
Anästhesist 29, 266-276

95) Harker, L.A., Malpass, T.W., Branson, H.E. (1980)
Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass
Blood 56, 824-834

96) Hauer, E.C., Kaminski, M.V. (1978)
Trace metal profile of parenteral nutrition solutions
Am. J. Clin. Nutr. 31, 264-268

97) Hedner, U., Martinsson, G. (1978)
Inhibition of activated Hageman Factor by an inhibitor of the plasminogen activation
Thromb. Res. 12, 1015-1023

98) Heim, K.-D.
(Publikation in Vorbereitung)
Med. Dissertation, Universität Tübingen
99) Heimburger, N. (1980)
Antithrombin III, biochemische Wirkung
in: Marx, R., Theis, H.A.: Kontrolle von Antithrombotika, XXII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung am 6. + 7. Juni 1980
100) Hellwege, H.H. (1970)
Daily fluctuation in serum zinc level
Klin. Wochenschr. 48, 1063-1064
101) Henry, R.W., Elmes, M.E. (1975)
Plasma zinc in acute starvation
Br. Med. J. 13, 625-626
102) Hesse, R., Tritschler, W., Castelfranchi, G. (1981)
Antithrombin III, Referenzwerte mit einem chromogenen Substrat
Blut 42, 227-234
103) Hessel, E.A., Johnson, D.D., Ivey, T.D. (1980)
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 80, 111-122
104) Hetland, O., Brubakk, E. (1973)
Diurnal variation in serum zinc concentrations
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 32, 225-227
105) Hicks, G.L., Zwart, H.H.J., De Wall, R.A. (1979)
Membrane versus bubble oxygenators. A prospective study of 52 patients
Arch. Surg. 114, 1285-1287
106) Highsmith, R. (1980)
Origin of plasminogen and metabolic fate, 151-164
in: Fibrinolysis, CRC Press, New York
107) Högstörp, H., Saldeen, T. (1982)
Rat hepatocytes synthesize alpha-2-antiplasmin
Haemostasis 11, Suppl. 1, 46-48
107A) Holmer, E., Kurachi, K. Söderström, G. (1981)
The molecular weight dependency of the rate enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIIa, and kallikrein by antithrombin
Biochem. J. 193, 395-400
108) Horton, R., Biglieri, E.G. (1962)
Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium
J. Clin. Endocrinol. Metab. 22, 1187-1188
109) Hoylaerts, M., Rijken, D.C., Lijnen, H.R. (1982)
Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator
Biol. Chem. 257, 2912-2919
110) Iseri, L.T., Freed, J., Bures, A.J. (1975)
Magnesium defieciency and cardiac disorders
Am. J. Med. 58, 837-841

111) Jahrmärker, H. (1971)
Sekundärer Aldosteronismus bei kardialen und pulmonalen Erkrankungen.
II. Symposium Sanderbusch, Boehringer Mannheim

112) Jochum, M., Jonakava, V., Dittmer, H., Fritz, H. (1984)
An enzymatical assay convienient for the control of aprotinin levels during proteinase inhibitor therapy
Fresnius` Zeitschrift für Analytische Chemie 317,719-720

113) Jochum, M., Witte, J., Lander, S., Schliesser, H., Fritz, H. (1980)
Effect of exogenous protease inhibitors of clotting, fibrinolytic and other factors degraded in vivo and in vitro by granulocytic proteases, 53
in: 5 th Intern. Conf. of Synthetic Fibrinol. Thrombol. Agents. Progress in Fibrinolysis. Malmö 1980, abstract book

114) Jochum, M., Witte, J., Selbermann, K.H., Reichdeschl, G., Fritz, H. (1981)
Clotting and other plasma factors in experimental endotoxemia. Inhibition of degradation by endogenous proteinase inhibitors
Eur. Surg. Res. 13, 152-159

115) Johnson, C.J., Peterson, D.R., Smith, E.K. (1979)
Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease
Am. J. Clin. Nutr. 32, 967-970

115A) Johnson E.A., Kirkwood, T.B.L. (1976)
Four heparin preparations: Anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneus injection
Thromb. Haemostas. 35, 586-591

116) Jordan R.E., Oosta, G.M. (1980)
The kinetics of hemostatic enzyme-antithrombin interaction in presence of low molecular weight heparin
J. Biol. Chem. 255, 10081-10090

117) Juillet, H., Biach, M. (1978)
Antithrombin III in 86 patients with venous thrombosis
Sem. Hop. 54, 1126-1129

118) Kakkar, V.V. (1980)
Low-dose heparin. Resent status and future trends
Scand. J. Haematol. 25, 158-178

119) Kaplan, A.P., Austen, K.F. (1972)
The fibrinolytic pathway of human plasma. Isolation and characterisation of plasminogen proactivator
J. Exp. Med. 136, 1378-1393

120) Kaplan, A.P., Schreiber, A.D., Austen, K.F. (1972)

Isolation and reaction mechanisms of human plasminogen activator and its precursors
Fed. Proc. 31, 624 a

121) Karges, H.E., Heimburger, N. (1984)
Grundlagen und Biochemie des Antithrombin III, 7-17
in: Köstering, H.: Antithrombin III, Grundlagen, Diagnostik, klinische Bedeutung und Therapie; Schattauer, Stuttgart, New York

122) Kauffmann, R.H., Veltkamp, J.J., van Tilburg (1978)
Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome
Am. J. Med. 65, 607-613

123) Kay, R.G., Tasman-Jones, C., Pybus, J. (1976)
A syndrome of acute zinc deficiency during total parenteral alimentation in man
Ann. Surg. 183, 284-289

124) Kirchgessner, M., Reichlmayr-Lais, A (1983)
Possibilities for the diagnosis of trace element deficiency
in: Brätter, P., Schramel, P.: Trace element analytical chemistry in medicine and biology Vol. 2, W. de Gruyter, Berlin, New York

125) Kirchgessner, M., Roth, P. (1980)
Biochemical changes of hormones and metalloenzymes in zinc deficiency, 71-103
in: Nriagu, J.: Zinc in the environment II, John Wiley & Sons, New York

126) Kisiel, W., Fujikawa, K. (1983)
Enzymological aspects of blood coagulation
Behring Inst. Mitt. 73 29-42

127) Kleihauer, E. (1978)
Hämatologie, Physiologie, Pathologie, Klinik
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

128) Klevay, L.M. (1975)
Coronary heart disease: the zinc/copper hypothesis
Am. J. Clin. Nutr. 28, 764-774

129) Klingemann, H.G., Egbring, H., Holst, F., Granse M., Havemann, E. (1981)
Digestion of alpha-2-antiplasmin inhibitor by neutral proteases from human leukozytes
Thromb. Res. 24, 479-483

130) Kluft, C., Velling, E.
A familial hemorrhagic diathesis in a Dutch family
Blood 59, 1169-1177

131) Kobakhizdze, E.A., Liflyandsky, D.B., (1983)
The causes of hemolysis during artificial circulation
Anesteziologijai reanimatologija, 4, 23-25

132) Köstering, H., Kirchhoff, P.G., Völker, P. (1973)
Untersuchungen der Blutgerinnungsveränderungen wäh-

rend und nach Operationen mit Hilfe der Herzlungenmaschine
Thoraxchir. 21, 534-543

133) Köstering, H., Ulbricht, C., Stokke, T., Waldmann, M., Wraase, R., Grandins, J., Schmedtmann, N. (1984)
Zur klinischen Bedeutung des Antithrombin III 35-61
in: Köstering, H.: Antithrombin III, Grundlagen, Diagnostik, klinische Bedeutung und Therapie; Schattauer, Stuttgart, New York

134) Kopec, M., Latallo, Z. (1978)
Fibrinogen and fibrin degradations products
in: Markwardt F.: Fibrinolytics and Antifibrinolytics; Springer, Berlin, New York

135) Koslowski, L., Krause, F. (1979)
Kälte und Wärme, 1110-1124
in: Siegenthaler, W.: Pathophysiologie; 4. Aufl. Thieme, Stuttgart

136) Krane, S.M., Potts, J.T. (1983)
Skeletal remodeling and factors influencing bone and bone mineral metabolism, 1921-1929
in: Petersdorf, R., Adams, R., Braunwald, E.: Harrison` s principles of internal medicine; 10 th ed., McGraw-Hill, Tokyo

137) Kruse-Blinkenberg, H.O. (1980)
Low dose heparin in elective abdominal surgery
Acta Chir. Scand. 146, 383-390

138) Lake, L.C.(1985)
Cardiovascular Anesthesia; Springer, New York, Berlin

139) Laursen, B., Mortensen, J.Z. (1981)
Disseminated intravascular coagulation in hepatic failure with antithrombin III
Thromb. Res. 22, 701-704

140) Lechner, K., Thaler, E. (1982)
Antithrombin III Mangel: ein wichtiger Risikofaktor für venöse Thromboembolien
Dtsch. Med. Wschr. 107, 145-147

141) Lechner, K., Thaler, E., Neissnen, H. (1977)
Antithrombin III-Mangel und Thromboseneigung
Wiener klin. Wschr. 89, 215-222

142) Lekakis, J., Kalofoutis, A. (1980)
Zinc concentrations in serum as related to myocardial infarction
Clin. Chim. 26, 1660-1661

143) Lewis, J. (1961)
Hypothermia
Surg. Gynec. Obstet. 103, 307-336

144) Lifschitz, M.D., Henkin, R.T. (1971)
Circadian variation in copper and zinc in man
J. Appl. Physiol. 33, 88-90

145) Lindemann, R.D., Yunice, A.A., Baxter, D.J. (1973)
Myocardial zinc metabolism in experimental myocardial infarction
J. Lab. Clin. Med. 81, 194-197
146) Ljunger, H., Bergqvist, D. (1981)
Comparison between the plasminogen activator activity in walls of superficial, muscle and deep veins
Thromb. Res. 22, 295-302
147) Losert, U. (1980)
Hemodynamic change following acute myocardial ischemia and zinc-protamine-glucagon application in dogs
Arzneimittelforschung 30, 5-9
148) Loskutoff, D.J., Edgington, T.S. (1977)
Synthesis of a fibrinolytic activator and inhibitor by endothelial cells
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 3903-3907
149) Low, W.I., Ikram, H. (1976)
Plasma zinc in acute myocardial infarction
Brit. Heart J. 38, 1339-1342
150) Lowry, S.F., Smith, C.J., Murray, F. (1981)
Zinc and copper replacement during total parenteral nutritation
Am. J. Clin. Nutr. 34, 1853-1860
151) Lutz, H., Rother, K. (1985)
Plasmatherapie
Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg/Lahn
152) Mackie, M., Bennett, B., (1978)
Familial thrombosis: inherited deficiency of antithrombin III
Br. Med. J. 1, 136-138
153) Mackie, M., Booth, N.A., Bennett, B. (1981)
Comparative studies on human activators of plasminogen
Br. J. Haematol. 47, 79-90
154) Manthey, J., Stoeppler, M., Morgenstern (1981)
Magnesium and trace metals: Riscfactors for coronary heart disease? - Association between blood levels and angiographic findings
Circulation 64, 722-729
155) Marceau, N. (1979)
The use of radiocopper to trace copper metabolic transfer and utilization, 177-195
in: Nriagu, J.O.: Zinc in the environment II; John Wiley & Sons, New York
156) Marciniak, E., Gockermann, J.P. (1977)
Heparin-induced decrease in circulating antithrombin III
Lancet 2, 581-584
157) Marder, V.J., Sulman, N.R., Carrol, W.R. (1967)

The importance of intermediate degradation products of fibrinogen in fibrinolytic haemorrhage
Trans. Assoc. Am. Physicians 80, 156-167

158) Massry, S.G., Seelig, M.S. (1977)
Hypomagnesemia and hypermagnesemia
Clin. Nephrol. 7, 147-151

159) Matthias, F.R. (1985)
Blutgerinnungsstörungen
Springer, New York, Berlin

160) Mc Kenzie N., Wall, W., Robert, A. (1975)
Blood-free open heart surgery. The blood sparing effect of an atraumatic circuit and a membrane oxygenator
Circulation 51, Suppl. 2, 73-77

160A) McKeown, T. (1979)
Die Bedeutung der Medizin
edition suhrkamp; Frankfurt

161) Mearrick, P.T., Mistilis, S.P. (1969)
Excretion of radiocopper by neonatal rat
J. Lab. Clin. Med. 74, 421-426

162) Meier, W.E., Senning, A. (1976)
Die chirurgische Behandlung der Koronarsklerose
in: Derra, E., Bircks, W.: Handbuch der Thoraxchirurgie, Ergänzungswerk Herzchirurgie II; Springer, Berlin, Heidelberg, New York

163) Mellbring, G., Dahlgren, S. (1983)
Fibrinolytic activity in plasma and deep vein thrombosis after major abdominal surgery
Thromb. Res. 32, 575-583

164) Messmer, B.J. (1986)
Vortrag auf dem Symposium der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, Mainz, 27.-29.04.86

165) Miles, L.A., Plow, E.P., Donnelly, K.J. (1982)
A bleeding disorder due to deficiency in alpha-2-antiplasmin
Blood 59, 1246-1251

166) Moroi, M., Aoki, N. (1976)
Isolation and characterization of alpha-2-plasmin inhibitor from human plasma
J. Biol. Chem. 251, 5956-5965

167) Moroi, M., Aoki, N. (1977)
Inhibition of proteases in coagulation, kinin-forming and complement systems by alpha-2-plasmin inhibitor
J. Biochem. 82, 969-972

168) Morrison, S.A., Jesty, J. (1984)
Tissue factor-dependent activation of tritium-labeled Factor IX and Factor X in human plasma
Blood 63, 1338-1347

169) Morrison, S.A., Russell, R.M., Carney, E.A. (1978)

Zinc deficiency: A cause of abnormal dark adaption in cirrhotics
Am. J. Clin. Nutr. 31, 276-281

170) Morrison, D.S. (1976)
Multivariate statistical methods, 205-226;
2 ed ed., Mc Grawhill, Tokyo

171) Müllertz, S., Clemmensen, I. (1976)
The primary inhibitor of plasmin in human plasma
Biochem. J. 159, 545-553

172) Mustafa, S.J. (1979)
Cardioprotective effect of aprotinin
Biochem. Pharm. 28, 340-344

173) Nilsson, J., Cedergren, B., Wiman, B. (1982)
On the significance of the two forms of human alpha-2-antiplasmin with different affinity for the lysine binding site in plasminogen
Haemostasis 11, Suppl. 1, 62-68

174) Nuutinen, L.S., Ryhänen, P., Pihlajaniemi, R., Hollmen, A., Tyrväinen, L. (1981)
The level of zinc, copper, calcium and magnesium in serum and urine after heartvalve replacement
Infusionstherapie 8, 214-217

175) Ofosu, F., Blaichman, M.A. (1980)
The inhibition by heparin of the intrinsic pathway activation of factor X in the absence of antithrombin III
Thromb. Res. 20, 391-403

176) Olhaberry, J.V., Reyes, A.J., Leary, W.P. (1983)
Biochemical functions of magnesium
S. Afr. Med. J. 63, 353-355

177) Oogston, D., Bennet, B., Mackie, M. (1976)
Properties of a partially purified preparation of circulating plasminogen activator
Thromb. Res. 8, 276-284

178) Osborn, J. (1962)
Hemolysis during perfusion. Sources and means of reduction
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 43, 459-464

179) Pasquini, R., Hershgold, E.J. (1973)
Effects of plasmin on human factor VIII (AHF)
Blood 41, 105-111

180) Pfeffer, W. (1986)
Untersuchungen über das Verhalten einiger Parameter des inhibitorischen Systems der Fibrinolyse und des Energiestoffwechsels bei extrakorporaler Zirkulation
Med. Dissertation, Universität Tübingen

181) Pogliani, E.H., Vigo, A. (1982)
Low-dose heparin in thoracic surgery
Thromb. Res. 27, 211-219

182) Prasad, A.S. (1978)
Trace elements and iron in human metabolism, 251-346
Plenum publishing, New York
183) Prasad, A.S. (1979)
Trace elements: Biochemical and clinical effects of zinc and copper
Am. J. Hematol. 6, 77-87
184) Prasad, A.S. (1980)
Manifestations of zinc abnormalities in human beings, 29-59
in: Nriagu, J.O.: Zinc in the environment II; John Wiley & Sons, New York
185) Rakoczi, I., Wiman, B., Collen, D. (1982)
On the biological significance of the specific interaction between fibrin, plasminogen and antiplasmin
in: Trübestein, G., Etzel, F.: Fibrinolytische Therapie; Schattauer, Stuttgart, New York
186) Raum, D., Marcus, D. (1980)
Verschiedene Plasminogentypen bei Homotransplantaten der Leber
Science 208, 1036-1037
187) Rea, W.J., Ecker, R.R., Sugg, W.L. (1972)
Zinc in cardiac surgery
J. Surg. Res. 12, 164-172
188) Rector, W., Wood de, M. (1981)
Serum magnesium and copper levels in myocardial infarction
Am. J. Med. Sci. 281, 25-29
189) Reddy, K.N., Kline, D.L. (1980)
Plasminogen activators, 25-37
in: Fibrinolysis; CRC Press
190) Reidemeister, J.C. (1982)
Herz, Pericard und thorakale Aorta, 20.92-20.130
in: Vosschulte, K., Kümmerle, F., Peiper, H.J., Weller, S.; Thieme, Stuttgart, New York
191) Reinhold, J.G. (1975)
Trace elements - A selective survey
Clin. Chem. 21, 476-500
192) Rijken, D.C., Wijngaards, G. (1980)
Relationship between plasminogen activator and the activators in blood and vascular wall
Thromb. Res. 18, 815-830
193) Riordan, J.F. (1976)
Biochemistry of zinc
Med. Clin. N. Am. 60, 661-674
194) Robbins, K.C., Summaria, L., Hsieh, B. (1967)
The peptide chains of human plasmin. Mechanism of activation of human plasminogen to plasmin
J. Biol. Chem. 242, 2333-2342

195) Roberts, D., Bake, B., William-Olsson, G. (1985)
Improved red cell survival after cardiac operations with administration of urea during cardiopulmonary bypass
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 89, 107-114

196) Roka, L., Bleyl, H. (1979)
Experiences with the determination of antithrombin III, heparin and prothrombin with chromocym TH
in: Scully, M.F., Kakkar, V.V.: Chromogenic peptide substrates: chemistry and clinical usages; Churchill Livingston, London, New York

197) Roka, L., Rasche, H. (1980)
Blutgerinnungsdiagnostik mit chromogenen Substraten
Internist 21, 189-194

198) Rose, G. (1986)
Vortrag auf dem Symposium der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, Mainz, 27.-29.04.86

199) Rosenberg, R.D. (1977)
Chemistry of the hemostatic mechanism and its relationship to activation of heparin
Fed. Proc. 36, 10-18

200) Rosenberg, R.D., Jordan, R.E. (1979)
Highly active heparin species with binding sites for antithrombin
Biochim. Biophys. 86, 1319-1324

201) Rosenthal, R.W., Blackburn, A. (1974)
Higher copper concentrations in serum than in plasma
Clin. Chem. 20, 1233-1234

202) Roth, H.P., Kirchgessner, M. (1980a)
Zinkbindungskapazität des Serums. Ein Parameter zur Diagnose von marginalem Zinkmangel
Res. Exp. Med. 177, 213-219

203) Roth, H.P., Kirchgessner, M. (1980b)
Zinkmangel-Diagnose mittels der alkalischen Phosphataseaktivität im Serum vor und nach einer Zinkinjektion
Zbl. Vet. Med. 27, 290-294

204) Rybicki, J., Breton le, G. (1983)
A comparison of the abilities to activate plasminogen
Thromb. Res. 29, 407-414

205) Saeeds, S.G., Abood, G., Caleel, G.T. (1965)
Uptake and biliary excretion of ^{64}Cu in rabbits in relation to blood coeuroplasmin
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 120, 733-735

206) Saito, H., Goldsmith, G.H., Moroi, M. (1979)
Inhibitory spectrum of alpha-2-plasmin inhibitor
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 2013-2017

207) Saito, H., Goodenough, L.T., Knowles, B.B. (1982)
Synthesis and secretion of alpha-2-plasmin inhibitor

by established human liver cell lines
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 1234-1238

208) Sakata, Y., Aoki, N. (1980)
Cross-linking of alpha-2-plasmin inhibitor to fibrin-stabalization factor
J. Clin. Invest. 65, 290-297

209) Sakata, Y., Aoki, N. (1982)
Significance of cross-linking of Alpha-2-plasmin inhibitor to fibrin in inhibition of fibrinolysis and haemostasis
J. Clin. Invest. 69, 536-542

210) Sakuaragawa, N., Takahashi, K. (1977)
Disseminated intravascular coagulation syndrome and antithrombin
Acta Med. Biol. 24, 127-136

211) Saltmann, P. (1983)
Trace elements and blood pressure
Ann. Intern. Med. 98, 823-827

212) Sars, G., Pepper, D.S. (1975)
Investigations on antithrombin III in normal plasma and serum
Br. J. Haematol. 30, 265-272

213) Scheinmann, M.M., Sullivan, R.W., Hutchinson, J.C. Hyatt, K.H. (1971)
Clinical significance of change in serum magnesium in patients undergoing cardiopulmonary bypass
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 61, 135-140

214) Schipper, H.G., Jenkins, C.S.P., Kahle, L.H. (1978)
Antithrombin transfusion in disseminated intravascular coagulation
Lancet I, 854-856

215) Schmid-Schönbein, H., Teitel, P. (1979)
Basic aspects of blood trauma
Martius Nijhoff, Boston, London

216) Schmidt, K.H., Hörer, W., Bruchelt, G. (1983)
Studies on the role of zinc in host defense reactions, 353-361
in: Brätter, P., Schrammel, P.: Trace element analytical chemistry in medicine and biology Vol. 2; W. de Gruyter, Berlin, New York

217) Schott, F.J., Kruse-Jarres, J.D. (1979)
Resorption von Spurenelementen, 113-125
in: Frey, R.: Spurenelemente: Physiologie, Pathobiochemie, Therapie; Schattauer, Stuttgart, New York

218) Schrader, J., Züchner,C., Köstering H. (1984)
Bestimmungsmethoden des Antithrombin III, 27-34
in: Köstering, H.: Antithrombin III: Grundlagen, Diagnostik, klinische Bedeutung und Therapie; Schattauer, Stuttgart, New York

219) Schramm, W., Marx, R. (1980)
Zur Behandlung thrombophiler Diathesen - Substitution mit Antithrombin III-Konzentrat
Blut 40, 68-71
220) Schroll, A., Mendler, N., Brehm, A. (1981)
Optitionierte Substitution von Elektrolyten und Spurenelementen in der Herzchirurgie mit einer neuen Aspartatlösung
Vortrag "Symposium Spurenelemente", 6./7.11.81 in Darmstadt
221) Schultze, M. (1979)
25 Jahre Proteinaseinhibitor Trasylol in Forschung und Klinik. Eine Bestandsaufnahme
Klinikarzt 8, 83-90
222) Seegers, W.H. (1978)
Antithrombin III. Theory and clinical applications
Am. J. Clin. Path. 69, 367-374
223) Seeling, W., Ahnefeld, F.W., Dick, W. (1975)
Die biologische Bedeutung des Zinks
Anaesthesist 24, 329-342
224) Shike, M., Roulet, M., Kurian, R. Witwell, J., (1981)
Copper metabolism and requirements in total parenteral nutritation
Gastroenterology 81, 290-297
225) Sidery, H., Herod, G.T., Halbrook, H. (1975)
A comparison of membrane and bubble oxygenators as used in cardiopulmonary bypass in patients
J. Thorac. Surg. 69, 708-712
226) Singal, P.K., Dhillon, K.S., Beamisch, R.E. (1981)
Protective effect of zinc against catecholamin- induced myocardial changes - electrocardiographic and ultrastructural studies
Lab. Invest. 44, 426-433
227) Smith, G.F., Sundboom, J.F. (1981)
Heparin and protease inhibition
Thromb. Res. 22, 115-133
228) Solomons, N.W. (1982)
Biological availability of zinc in humans
Am. J. Clin. Nutr. 35, 1048-1075
229) Spencer, H., Osis, D., Krammer, L. (1976)
Intake, excretion,and retention of zinc in man, 345-361
in: Prasad, A.S.: Trace elements in human health and disease, Vol 1; Academic Press, New York
230) Steichele, D., Herschlein, H.J. (1961)
Zur antifibrinolytischen Wirkung des Trypsin-Kallikrein-Inaktivators
Med. Welt 12, 2170-2172
231) Sternlieb, I. (1980)

Copper and the liver
Gastroenterology 78, 1615-1628

232) Stunkat, R. (1975)
Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei extrakorporalem Kreislauf
Tübinger Habilitationsschrift

233) Sturk, A., Hoogendijk, E., Schaap, M. (1981)
Platelet and coagulation behavior during open heart surgery
Thromb. Haemost. 46, 318-321

233A) Sunamori, M., Amano, J., Kameda, T., (1982)
Cardioprotective effect of aprotinin in open heart surgery; Abstract 17
International symposium on proteases - antiproteases in clinical practice, Brussels, October 1982

234) Tabak, C., Eugene, J., Stemmer, E.A. (1981)
Erythrocyte survival following extracorporeal circulation
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81, 30-33

235) Teger-Nilsson, A.C., Gyzan, W. (1978)
Determination of fast-reacting plasmin inhibitor
Haemost. 7, 155-157

236) Thorsen, S. (1975)
Differences in binding to fibrin of native plasminogen. Modified activation by proteolytic degradation. Influence of omega-amino-carboxylic acids
Biochim. et Biophys. Acta 393, 55-65

237) Travis, J., Salvesen, G.S. (1983a)
Control of coagulation and fibrinolysis by plasma proteinase inhibitors
Behring Inst. Mitt. 73, 56-65

238) Travis, J., Salvesen, G.S. (1983b)
Human plasma proteinase inhibitors
Ann. Rev. Biochem. 52, 655-709

239) Underwood, E.J. (1977)
Trace elements in human and animal nutritation, 196-242
4 th ed., Academic Press, New York

240) Unger, F., Domanig, E., Rastl, P., Salem, G. (1976)
Traumatische Hämolyse verschiedener Herz-Lungen-Maschinen und Oxygenatortypen
Thoraxchirurgie 24, 59-65

241) Vallee, B.L., Falchuk, K.H. (1981)
Zinc and gene expression
Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol) 294, 185-197

242) Van Rij, A.M., Hall, M.T., Bray, J.T. (1981)
Zinc as an integral component of metabolic response to trauma
Surg. Gynecol. Obstet. 153, 677-682

243) Van Rij, A.M., Mc Kenzie, J.M. (1977)
Zinc in parenteral nutrition, 288-291
in: Kirchgessner, M.: Trace element metabolism in man and animals; 3. ATW, Freising-Weihenstephan

244) Viestenz, K.E., Klevay, B.S., Klevay, L.M. (1982)
A randomized trial of copper therapy in rats with electrocardiographic abnormalities due to copper deficiency
Am. J. Clin. Nutr. 35, 258-266

245) Venneröd, A.H., Laake, K., Sotberg, A.K. (1976)
Inactivation and binding of human plasma kallikrein by antithrombin III and heparin
Thromb. Res. 9, 457-466

246) Versieck, J., Barbier, F., Speeke, A. (1975)
Influence of myocardial infarction on serum manganese, copper and zinc concentrations
Clin. Chem. 21, 578-581

247) Verstraete, M. (1985)
Clinical application of inhibitors of fibrinolysis
Drugs 29, 236-261

248) Volkmer, I., Nienhaus, K.H., Meyer., F. (1981)
Blood trauma during extracorporeal circulation: a comparison between two bubble and two membrane oxygenators in a standardized dog model
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 29, 323-327

249) Waisman, J., Cancilla, P.A., Coulson, W.F. (1969)
Cardiovascular studies on copper-deficient swine XIII
The effect of chronic copper deficiency on cardiovascular system of miniature pigs
Lab. Invest. 21, 548-553

250) Walker, B., Hughes, S.T., Simmons v., A. (1978)
Plasma zinc after myocardial infarction
Europ. Clin. Invest. 8, 193-195

251) Walravens, P.A., Hambidge, K.M. (1978)
Zinc nutrition and deficiency in pediatrics, 49-58
in: Hambidge, K.M., Nichols, B.L.: Zinc and copper in clinical medicine; Spectrum, New York

252) Wiman B. (1980)
On the reaction of plasmin or plasmin-streptokinase complex with aprotinin or alpha-2-antiplasmin
Thromb. Res. 17, 143-152

253) Wiman, B., Boman, L., Collen, D. (1977)
On the kinetics of the reaction between human antiplasmin and a low-molecular-weight form of plasmin
Eur. J. Biochem. 78, 143-146

254) Wiman, B., Collen, D. (1977)
Purification and caracterisation of human antiplasmin, the fast acting inhibitor of plasmin
Eur. J. Biochem. 78, 19-26

255) Wiman, B., Collen, D. (1978)
On the kinetics of the reaction between human antiplasmin and plasmin
Eur. J. Biochem. 79, 573-578

256) Wiman, B., Lijnen, H.R., Collen, D. (1979)
On the specific interaction between the lysine-binding sites in plasmin and complementary sites in antiplasmin and fibrinogen
Biochem. Biophys. 579, 142-154

257) Wiman, B., Wallen, P. (1977)
The specific interaction between plasminogen and fibrin. A physiological role of the lysine-binding site in plasminogen
Thromb. Res. 10, 213-222

258) Witzke, G., Elert, O. (1981)
Beeinflussung des Hämostasegleichgewichtes durch den extracorporalen Kreislauf
Anaesthesist, 80, 64-70

259) Wolman, S.L., Anderson, G.H., Marliss, E.B. (1979)
Zinc in total parenteral nutritation. Requirements and metabolic effects
Gastroenterology 76, 458-467

260) Wright, J.S., Fish, G.C., Torda, T.A. (1975)
Some advantages of the membrane oxygenator for open heart surgery
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69, 884-890

261) Yamaguchi, M., Kura, M., Okada, S. (1982)
Role of zinc as an activator of mitochondrial function in rat liver
Biochem. Pharmacol. 31, 1289-1293

262) Yin, E.T., Wessler, S., (1970)
Heparin-accelerated inhibition of activated Factor X by its natural plasma inhibitor
Biochim. Biophys. Acta. 201, 387-390

263) Yin, E.T., Wessler, S., Stoff, P.J. (1971)
Biological properties of the natuarally occuring plasma inhibitor to activated Factor X
J. Biol. Chem. 246, 3703-3708

264) Yoshioka, A., Kamitsuji, H., IIda, Y. (1982)
Congenital deficiency of alpha-2-plasmin inhibitor in three sisters
Haemostasis 11, 176-184

265) Zajtchuk, R., Collins, G.J. (1977)
Coagulation factors influencing thrombosis of aorta coronary bypass grafts
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73, 309-311

266) Zumkley, H., Bertram, H.P., Vetter, H. (1983)
Zink- und Magnesium-Konzentrationen im Plasma bei akutem Herzinfarkt, 115-125

in: Staib, I.: Spurenelemente; Schattauer, Stuttgart
267) Zumkley, H., Vetter,H., Bertram (1980)
Plasma zinc and magnesium alterations in acute myocardial infarction
Klin. Wschr. 58, 1143-1146

Tabellarischer Lebenslauf

Vor- und Zuname:	Jürgen Fischer
geboren:	am 12.01.59 in Ulm/Donau
Eltern:	Ferdinand und Hilde Fischer
Schul-bildung:	1966-1970 Hans-Multscher-Grundschule in Ulm/Donau 1970-1979 Schubart-Gymnasium (math.-nat.) in Ulm/Donau
Zivil-dienst:	02.07.79-31.10.80 in einem Zentrumfür Körperbehinderte, in einer psychogeriatrischen Abteilung eines Altenzentrums und einer Blutzentrale
Hochschul-ausbildung:	WS 80/81 Biochemiestudium an der Universität Tübingen Ab SS 1981 Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen 08/82 Ärztliche Vorprüfung SS 82 und WS 82/83 serolog./genet. Kurs I und II (Prof. Schmitt) 08/83 1. Teil der ärztlichen Prüfung SS 84 und WS 84/85 Seminar über Sportmedizin (Prof. Jeschke, PD Neff) 08/85 2. Teil der ärztlichen Prüfung 10/85-09/86 Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Tübingen, Wahlfach: Gynäkologie und Geburtshilfe 10/85-08/86 Balint-Gruppe unter Leitung von Fr. Dipl.-Psych. Bergmann (Abt. für Psychoanalyse) 3.Teil der ärztlichen Prüfung am 17.11.86 Approbation als Arzt am 27.11.86
Fortbild-ung:	Fortbildungskurs für Hygienebeauftragte vom 01. 12.86-05.12.86 (MLUA Stuttgart)
Weiter-bildung:	Seit 01.03.87 im Institut für Experimentelle Hämatologie und Bluttransfusionswesen der Universität Bonn

Druck Köhler Tübingen